N° 16

ÉTUDE

SUR

L'ANTIPYRINE

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

le 18 avril 1885

PAR

P. BALLACEY

Né à Pont-le-Voy (Loir-et-Cher)

Ex-Interne à l'Hôpital de Cette

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MONTPELLIER

IMPRIMERIE CRISTIN, SERRE ET RICOME, RUE VIEILLE-INTENDANCE, 5

1885

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544306_0082

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. J. BENOIT (O. ✻ ✠). Doyen
GRASSET..... ....) Assesseurs
LANNEGRACE.....)

Professeurs.

	Messieurs :
Clinique médicale.	DUPRÉ (✻ C ✠).
Anatomie.	BENOIT (O. ✻ ✠).
Clinique médicale.	COMBAL (✻ ✠).
Clinique des maladies mentales et nerveuses.	CAVALIER (✻).
Physique médicale.	MOITESSIER (✻).
Anatomie patholog. et histologie.	ESTOR
Médecine légale et toxicologie.	JAUMES.
Clinique chirurgicale.	DUBRUEIL (✻).
Chimie médicale et Pharmacie.	ENGEL.
Hygiène.	BERTIN-SANS.
Pathologie interne.	CASTAN.
Thérapeutique et Matière médic.	GRASSET.
Botanique et Histoire Natur. méd.	PLANCHON (✻ ✠).
Physiologie.	LANNEGRACE.
Clinique obstétricale.	L. DUMAS.
Clinique chirurgicale, ch. du cours	SERRE.
Opérations et appareils. id.	CHALOT.
Pathologie externe.	N.

MARTINS (O. ✻). COURTY (✻). BOYER (✻). DUMAS (✻). Prof. honor.

Chargés de Cours :

Clinique des maladies des enfants.	MM. BATLLE, agrégé.
Clinique des mal. syphilit. et cutan.	GAYRAUD, agrégé.
Clinique des maladies des vieillards.	HAMELIN (✻), agrégé.

Agrégés.

Messieurs :	Messieurs
JACQUEMET.	MOSSÉ (✻).
GRYNFELTT.	REGIMBEAU (✻).
DE GIRARD.	TÉDENAT.
SERRE.	BLAISE.
CARRIEU.	BAUMEL.
MAIRET.	VILLE.
CHALOT.	GRANEL.
BIMAR.	

M. F.-J. BLAISE, Secrétaire.

Examinateurs de la Thèse :

MM. GRASSET, *président ;*
BERTIN-SANS, professeur;
MAIRET, agrégé ;
MOSSÉ fils, agrégé.

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ; qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A mon Oncle l'abbé BALLACEY

Chevalier de la Légion d'Honneur

A mes FRÈRES et SŒURS

A Monsieur le Professeur GRASSET

A Monsieur le Professeur COMBAL

P. BALLACEY.

A mes premiers Maîtres de la Faculté libre de Lille.

A mes Maîtres de la Faculté de Montpellier.

A Monsieur le Docteur CATHALA

Médecin en Chef de l'hôpital de Cette

A Monsieur le Docteur DUMAS

Chirurgien en Chef de l'hôpital de Cette

Aux Docteurs LACHAPELLE, PASSARINI et SCHEYDT

mes Collègues d'internat à Cette.

P. BALLACEY.

INTRODUCTION

Le proverbe dit : « Qui paie ses dettes s'enrichit. » Commençons donc par remercier M. le professeur Grasset, dont nous sommes depuis bien longtemps le débiteur.

Nous lui devons le sujet de notre thèse, la bienveillante hospitalité de son laboratoire pour nos expériences, et des conseils bien nécessaires pour mener à bonne fin notre travail.

En étudiant l'antipyrine, nous avons eu surtout en vue le côté pratique, nous appuyant sur nos expériences, et sur les observations que la bonté de MM. les professeurs Combal et Dubrueil, et de M. le médecin principal Kiener nous a permis de prendre à l'hopital Saint-Eloi.

Nous n'avons cependaut pas négligé les opinions des auteurs qui ont écrit sur ce médicament, et nous les avons citées en aussi grand nombre que nous avons pu dans ces quelques pages.

ÉTUDE SUR L'ANTIPYRINE

PRÉPARATION.

L'antipyrine a été découverte au commencement de 1884 par Louis Knorr, de la faculté d'Erlangen. Voici sa préparation, telle que son inventeur l'a donnée dans une thèse soutenue à Erlangen, dans le courant de février 1885.

On mélange 100 gr. de phénilhydrazine et 125 gr. d'éther acétylacétique. La réaction commence à froid, avec élimination d'eau que l'on sépare, puis on chauffe le mélange pendant 2 heures et plus, jusqu'à ce qu'une goutte projetée dans l'éther se change en une masse cristalline. Alors, pendant que cette masse est encore chaude, on la verse dans une petite quantité d'éther qui sépare la matière colorante, et il se forme un précipité blanc qui est lavé à l'éther et desséché à 100°: on a de la méthyloxyquinizine $C^{10}H^{10}Az^2O$.

Mais l'antipyrine est la diméthyloxyquinizine, que l'on obtient en chauffant à 100° un mélange à parties égales de méthyloxyquinizine, d'iodure de méthyle et d'alcool méthylique. On décolore la masse en la faisant bouillir avec de l'acide sulfureux, on évapore l'alcool par distillation, et, en ajoutant une lessive concentrée de soude, la diméthyloxyquinizine se sépare sous la forme d'une huile lourde. Pour

la séparer, il est encore préférable d'agiter la masse avec du chloroforme ou de la benzine.

L'antipyrine est soluble dans l'eau, dans l'alcool, la benzine et le chloroforme et très peu dans l'éther et la ligroïne. Avec le toluol ou l'éther, on obtient cette base en belles lamelles brillantes, fusibles à 113°. Sa formule est $C^{11}H^{12}Az^2O$.

L'antipyrine se distingue de tous les autres dérivés de la quinizine par sa grande solubilité dans l'eau, ce qui est d'autant plus frappant, que la méthyloxyquinizine est très difficilement soluble dans l'eau, et répond bien à l'observation déjà faite, que la solubilité de l'acide urique et de la caféïne augmente, si l'on introduit dans leur molécule le groupement méthyle.

Elle se présente sous la forme d'une poudre blanche qui jaunit légèrement à l'air, inodore, d'une saveur un peu amère et aromatique, comme celle de la kaïrine.

C'est une base qui forme avec les acides des sels d'où les alcalins peuvent la mettre en liberté. Ainsi elle donne la nitro-antipyrine, et deux de ces molécules donnent avec une molécule de benzoaldéhyde la benzilidantipyrine, qui cristallise en jolis cristaux ayant l'éclat du diamant.

En général, les sels d'antipyrine ne cristallisent pas et sont déliquescents. Le picrate fait exception, et cristallise dans l'eau en longues aiguilles jaunes.

L'antipyrine est assez peu attaquée à 180° par l'acide chlorhydrique à 30 p. 100; mais à 200° elle est complètement détruite et donne un précipité noir. Si l'on sature cette solution filtrée avec de l'ammoniaque, et qu'on chauffe, on perçoit immédiatement l'odeur caractéristique de la méthylamine, et il se sépare une huile qui présente toutes les réactions caractéristiques de l'aniline.

La distillation d'une partie d'antipyrine avec 20 parties de poussière de zinc donne une huile rouge. Si l'on redistille ce

premier produit, entre 86° et 87°, on obtient du benzol et une base à odeur particulière, difficilement séparable du benzol et peu connue. Puis poussant la distillation, on obtient de l'aniline pure jusqu'à 183. A une plus haute température, on obtient un corps qui mélangé à du benzol et converti en picrate, donne dans beaucoup d'eau de belles masses jaunes que l'on n'a pas étudiées.

L'antipyrine donne des précipités avec les réactifs généraux des alcaloïdes, comme le tannin, l'acide phénique, etc.

Sa solution est colorée en rouge-brun par le perchlorure de fer, en vert par l'acide nitrique, qui donne des cristaux verts dans la solution concentrée; la première réaction est sensible à 1/100,000 et la seconde à 1/50,000.

La solution dans l'urine donne avec l'iodure de potassium ioduré, si l'on a soin d'acidifier avec SO^4H^2, un précipité rouge-brun. Le chlorure d'or la précipite en blanc jaune, le brôme en orange. Avec le bichromate de potassium, en ajoutant un peu de SO^4H^2, on a un précipité jaune très abondant qui noircit rapidement.

Le Dr Bardet, chef du laboratoire à l'hôpital Cochin, a donné un tableau comparatif des réactions de quelques substances pouvant servir à frauder l'antipyrine.

Il ajoutait à 2 centimètres cubes d'une solution au millième, une goutte de perchlorure de fer et ensuite une goutte d'acide sulfurique concentré.

	Perchlorure de fer	Acide sulfurique.
Acide phénique	Bleu, tourne au	Jaune.
Acide salicylique	Bleu violet	Néant.
Kaïrine	Brun clair, tourne au	Rouge pourpre.
Antipyrine	Rouge-Brun	Néant.
Quinine	Néant	Néant.

Chapitre 1er.

ACTIONS PHYSIOLOGIQUES.

L'action physiologique de l'antipyrine a été jusqu'ici peu étudiée en France. Hénocque et Huchard seuls ont fait quelques recherches consignées dans la thèse du Dr Arduin.

ABSORPTION ET ÉLIMINATION

L'antipyrine a été donnée de plusieurs façons, par la bouche, en injections hypodermiques, et par la voie rectale. Autant que possible, il est préférable de la donner en potion, ou si l'on veut, en cachets, mais dans le cas d'impossibilité, on pourra employer les lavements. Quant à la méthode hypodermique, elle cause une douleur locale vive et durable. Dans les autopsies d'animaux sur lesquels nous avions expérimenté de cette façon l'antipyrine, nous avons toujours trouvé à l'endroit des piqûres, une forte congestion du tissu cellulaire sous-cutané, avec épanchement de sérosité, et quelquefois même des abcès.

Quelle que soit la méthode employée, on devra toujours se rappeler, que par la voie sous-cutanée l'absorption est à la fois plus intense et plus rapide que par les voies naturelles. Et pour obtenir des effets antipyrétiques équivalents, il suffit d'une dose beaucoup moins forte. Par la voie rectale, au contraire, il faut considérablement augmenter les doses.

Pour qui connaît l'extrême solubilité de l'antipyrine, il est aisé de prévoir sa facilité d'absorption. Moins de 20 minutes après les injections sous-cutanées, nous avons vu se produire chez le lapin de violentes convulsions, et en potion, chez l'homme, l'on voit bien souvent le thermomètre descendre d'un degré après une demi-heure.

Quant à l'élimination, elle commence très rapidement, puisque moins d'une heure après l'absorption du médicament, quelquefois même une demi-heure seulement, l'urine donne avec le perchlorure de fer la coloration rouge caractéristique.

L'élimination se fait par les reins, et probablement aussi par la peau. Elle a lieu plus ou moins rapidement selon les sujets, et l'on peut apprécier sa durée par l'effet anti-thermique, comme aussi par la réaction de l'urine qui persistent quelquefois pendant 36 heures.

ACTION SUR LE TUBE DIGESTIF.

La saveur un peu amère et aromatique de l'antipyrine peut être masquée très facilement, et, en général, les malades l'absorbent et la supportent facilement. Nous ne l'avons jamais vue causer le moindre phénomène désagréable chez les malades. Cependant Huchard, Denux et Campardon ont vu se produire dans quelques cas de l'intolérance stomacale, des nausées, et des vomissements. Plusieurs fois nous avons vu la dose de 2 grammes produire des nausées chez les chiens. Debove a vu une de ses malades percevoir, après l'ingestion de l'antipyrine, une sensation de brûlure dans l'estomac.

Ce ne sont là, fort heureusement, que de rares exceptions.

Même prolongé, l'usage de l'antipyrine est sans inconvénient, puisque Tillmans a administré ce médicament pendant des mois entiers à un même sujet, sans accidents. D'autre part, Cahn cite le cas d'un typhique épuisé par la gravité de sa maladie et par de nombreuses entérorrhagies, agé de 56 ans, qui a pris 69 gr. d'antipyrine, en 18 jours, sans que ses organes digestifs en souffrissent le moins du monde. Nous croyons cependant que l'antipyrine doit être administrée avec ménagements, chez les chroniques affaiblis et chez les enfants. Nous ne saurions approuver les doses de 25 gr. données par Falkenheim dans la fièvre paludéenne, doses qui sans couper les accès, ont abouti à une température de 33°.

ACTION SUR LA PEAU ET LES MUQUEUSES.

L'action de l'antipyrine sur les muqueuses se réduit à bien peu de choses. Huchard aurait constaté parfois de l'enchifrènement.

Pour la peau, c'est autre chose. Ordinairement 20 à 30 minutes après l'absorption du médicament, il se produit une sueur toute particulière, plus ou moins considérable, suivant les doses et suivant les malades. Comment se produit-elle ? Certains l'attribuent à une dilatation des vaisseaux cutanés. Mais il est impossible de concilier cette action avec la propriété hémostatique si bien constatée et expérimentée par Hénocque et Huchard. Nous croyons plutôt à une action vaso-constrictive qui vient augmenter la tension sanguine. C'est ce que nous avons cru remarquer, en examinant la marche des globules dans les capillaires de la langue d'une grenouille à laquelle nous injections de l'antipyrine.

L'abondance de la sueur dépend de la dose d'antipyrine,

comme aussi de la susceptibilité cutanée des sujets. Chez les uns, c'est un peu de moiteur, chez d'autres la transpiration est énorme. Dans certains cas, le travail peut aller jusqu'à la production d'un exanthème, signalé et décrit par Ernst et par Denux.

Exanthème.—Dans l'observation donnée par Denux, et qui concorde parfaitement avec celles de Ernst, Cahn et Alexander, le malade commença par avoir du larmoiement, de l'angine, un gonflement du visage, et une rougeur très uniformément répandue sur toute la surface du corps. Puis une éruption très confluente et d'aspect rubéolique, occupant le corps tout entier. Chose remarquable, sur le tronc, l'éruption offrait les caractères d'une rougeole boutonneuse, plaques dépassant la surface de la peau, disparaissant par la pression, et constituées par un rassemblement de boutons de grandeurs diverses.

Les malades accusent le plus souvent des fourmillements et des démangeaisons incessantes, qui les empêchent de dormir, et leur causent des douleurs insupportables et mordicantes, analogues à celles qui suivent les piqûres d'ortie. Cahn a pu se convaincre qu'au niveau de l'érythème il y a une élévation de température.

Une malade de Debove, tuberculeuse, prit en une seule fois 0,50 d'antipyrine. L'effet fut remarquablement prompt. Immédiatement après, douleurs en brûlures dans l'estomac, sensation que nous attribuons à la petite quantité de l'excipient, une demi-cuillerée à bouche. Au bout de 10 minutes, la malade vomit la valeur d'une cuillerée de matières glaireuses et amères. Et aussitôt après, apparurent sur diverses parties du corps des plaques de rougeurs, larges à peu près comme le pouce, et fortement prurigineuses.

Cinq minutes après cette éruption, grand malaise; il se

produit des troubles de la vue, une oppression vive, et la respiration devient lente et pénible. Pendant trois minutes, la malade demeure dans un état comateux, sans avoir jamais perdu connaissance.

On devra avoir ces phénomènes présents à la mémoire quand on administrera l'antipyrine.

Il y a pour cette production de phénomènes anormaux, des prédispositions individuelles, que mettent en évidence les doses les plus faibles, à la première administration. Témoin ce malade d'Alexander, chez qui toutes les doses d'antipyrine faisaient naître une poussée d'urticaire. Et Cahn, chez une de ses malades, provoquait le retour de l'exanthème en le soumettant de nouveau à l'action du médicament. L'exanthème disparut, bien que l'on eût continué l'antipyrine. Ernst insiste sur la bénignité de ces exanthèmes, qu'il trouve plus menaçants en apparence qu'en réalité.

ACTION SUR LES SÉCRÉTIONS ET LES EXCRÉTIONS.

Nous avons dit plus haut que quelquefois l'antipyrine pouvait provoquer du larmoiement, et nous venons de voir que l'activité cutanée est exagérée. Sécrétan a remarqué que dans la fièvre typhoïde, cette suractivité cutanée contrebalançait assez heureusement les sécrétions intestinales, et diminuait la diarrhée qui accompagne ordinairement cette affection.

L'excrétion urinaire est modifiée dans sa quantité et dans sa qualité. La quantité des urines est inversement proportionnelle à celle des sueurs produites, et les mêmes matières, excrétées dans une moindre quantité de liquide, augmentent sa couleur et sa densité. Il n'y a donc là qu'un effet secon-

daire, analogue à celui que produit l'élévation de la température pendant l'été.

ACTION SUR LA NUTRITION.

Si Dujardin-Beaumetz a dit que l'on ne doit pas prolonger l'usage de l'antipyrine pendant 15 jours, parce qu'elle affaiblirait trop le malade, personne n'a encore pu jusqu'ici le constater. Huchard a fait cette expérience et a déclaré, après plus de 15 jours d'examen chez des typhiques, n'avoir pu trouver d'autre adynamie que celle qui résultait de leur maladie. Les examens microscopiques ont de plus permis de constater que ce médicament, pris à dose thérapeutique, n'altère en rien les globules sanguins.

Nous avons peine à croire que l'antipyrine, en soustrayant le malade aux effets fâcheux d'une hyperthermie prolongée, puisse faire autre chose que de supprimer une cause puissante de débilité.

ACTION SUR LA RESPIRATION.

L'action sur la respiration a été étudiée jusqu'ici d'une façon très incomplète. On n'a rien pu constater, sauf dans les cas où l'antipyrine a été employée à doses toxiques, comme dans nos expériences sur les animaux.

ACTION SUR LE SANG ET LA CIRCULATION.

L'antipyrine étant, comme la kaïrine, un dérivé de la quinoléine, et présentant avec elle certains points de ressemblance, mais avec des propriétés plus promptes et plus accusées, on pouvait craindre que, comme elle, elle ne vînt à détruire les globules sanguins. Il n'en est rien, tant qu'on s'en tient aux doses thérapeutiques, la réduction ne s'exagère pas et il ne se forme pas de méthémoglobine.

Mais si la dose devient toxique, comme 3 gr. chez le lapin, on trouve les vaisseaux gorgés d'un sang très noir. Hénocque a cependant remarqué que, même dans ce cas, la réduction est moins énergique qu'avec la kaïrine.

En revanche, l'antipyrine possède une propriété beaucoup plus nette. Elle est hémostatique, et à un plus haut degré que l'ergotine et le perchlorure de fer, d'après Huchard. Mais nous ne trouvons pas suffisamment rigoureuses les expériences de ce dernier, qui consistaient à arrêter en 4, 7 et 9 minutes dans des solutions d'antipyrine, d'ergotine et de perchlorure de fer au vingtième, des hémorrhagies artificielles dont il était impossible de régler l'intensité. Nous préférons voir l'antipyrine arrêter, avec Hénocque, des hémorrhagies diverses, ou améliorer entre les mains d'Huchard, un goître exophthalmique apyrétique.

Ces phénomènes sont dus à une action vaso-motrice que l'on peut mettre en évidence, si l'on étale sur la platine d'un microscope la muqueuse buccale d'une grenouille. Injecte-t-on une solution d'antipyrine sous la peau, on voit les capillaires diminuer de calibre, les globules sanguins passent avec plus de rapidité, et quelques-uns même sont obligés de s'arrêter, dans des vaisseaux devenus trop étroits.

ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX.

Chez l'homme, aux doses de 2, 4 et 6 gr. employées chaque jour, les accidents nerveux sont rares. Nous avons cité la constriction du pharynx, des éternuements (Huchard). Mais ce n'est là que l'exception. Il faudrait se défier davantage du défaut de tolérance médicamenteuse chez les enfants. Huchard a observé avec des doses de 20 centigr. par année d'enfant, des horripilations, et, dans un autre cas, du collapsus avec menaces de syncope, comme dans l'empoisonnement par l'acide phénique. Ces phénomènes, d'abord inquiétants, disparurent rapidement. On trouvera plus loin cette observation.

Il nous a fallu parcourir toutes les revues pour trouver ces quelques faits. Mais que de fois n'avons-nous pas vu l'antipyrine, à l'inverse des autres antithermiques, faire disparaître ou amender la céphalalgie et les autres symptômes cérébraux.

«Nous avions l'occasion d'observer, dit Riegel, que des malades sous l'influence de fièvres élevées, par exemple dans le typhus où ils se plaignaient de céphalalgies violentes, en furent délivrés en même temps que baissait la température, et que même ils éprouvaient un certain bien-être après l'administration du médicament.» (Berliner Klin. Woch., N° 32, 1884.)

ACTION SUR LA TEMPÉRATURE ET LE POULS.

Dans l'état physiologique, chez l'homme ou chez les animaux, l'antipyrine a peu de prise sur la température. Il est vrai que chez le lapin et le cobaye, Hénocque a pu faire

descendre la température à 32,5, mais l'animal avait absorbé une dose toxique, et était en proie à de violentes convulsions. Et nous ne savons s'il ne faut pas voir plutôt là une action indirecte et secondaire, précédant souvent la mort, comme nous avons pu le constater dans de semblables circonstances.

Dans une autre expérience, une dose suffisante pour amener chez un lapin de la paraplégie et des convulsions, n'a pu arriver à abaisser la température, alors que chez ce même animal, une fièvre traumatique a été heureusement influencée, et à deux reprises différentes, par 1 gr. d'antipyrine.

M. le professeur Grasset, en administrant à un chien 2 gr. d'antipyrine par la bouche, avant l'injection de 6 centigr. de cocaïne, n'a pu empêcher l'effet hyperthermique assez considérable de cette substance.

Il en a été de même de 4 gr. d'antipyrine, deux heures avant l'injection de 12 centigr. de cocaïne, et de 2 gr. d'antipyrine quatre heures et demie avant l'injection de 6 centigr. de cocaïne Nous avons le droit d'en conclure que l'antipyrine ne paraît pas antagoniste de la cocaïne au point de vue thermique.

Les quelques expériences faites par le Dr Filehn et par d'autres sur l'homme, tendent à démontrer que chez les sujets apyrétiques, l'antipyrine, non seulement ne fait pas baisser la température, mais qu'au contraire, dans les conditions physiologiques normales, elle détermine une légère élévation de la température corporelle. Toutefois, dans ces conditions, Müller est parvenu à la faire descendre de quelques dixièmes.

Chez les enfants, le résultat serait tout autre, et Argoutinski prétend que l'antipyrine, à doses moyennes et fortes, fait baisser de 1° à 1°5 la température vespérale des enfants.

Cet abaissement de température atteindrait alors son maximum à l'heure où la température corporelle descend spontanément à son niveau le plus bas.

Dans les affections fébriles, la tuberculose principalement, de nombreuses observations, et on les compte par centaines, sont venues confirmer l'infaillibilité de la valeur antithermique de l'antipyrine. Les exceptions sont excessivement rares, à moins que l'on ne donne de trop petites quantités, par doses filées.

L'abaissement arrive sûrement, d'une façon lente et progressive, jusqu'au chiffre normal et quelquefois au-dessous, ce qui n'arrivait que trop souvent avec les doses de 7 à 8 gr. d'autrefois (voir pl. I). L'action commence rapidement, puisqu'on peut voir la température descendre d'un degré en une demi-heure et de 2 degrés en une heure. Dans certains cas, dit Snyers, vers la 5^{me} ou 6^{me} heure après l'administration du médicament, et sous une influence que l'on ne connaît pas encore, la température monte de 1 degré à peu près, pour reprendre bientôt sa marche régulièrement descendante.

Au bout de 6 à 7 heures, la descente est complète. Pendant 1 à 2 heures la température se maintient à un niveau à peu près constant, puis l'ascension seconde se produit, mais doucement, sans frissons, et il peut s'écouler 18 à 20 heures avant que le thermomètre soit revenu à son chiffre primitif. Il est facile de prévenir cette ascension par une nouvelle dose plus faible d'antipyrine, de façon à maintenir une température peu élevée.

Jusqu'où peut aller cet abaissement de la température ? On l'a fait descendre jusqu'à 33° chez l'homme. La chute dépend de la dose employée, bien qu'elle ne lui soit pas rigoureusement proportionnelle, et que, d'un jour à l'autre, et chez le même malade, il puisse se produire d'assez

grandes variations, sous l'influence de causes encore non déterminées.

Jusqu'ici, nous avons parlé de doses de 5 à 6 gr. données par 2 gr. à une heure d'intervalle chez l'adulte. Mais si l'antipyrine a été administrée d'une façon différente, il est bien évident que le résultat ne sera plus le même, et la même dose, en diminuant et distançant les prises, donnera une chute de la température moindre, et naturellement plus durable.

Pour le pouls, l'influence que peut avoir quelquefois, sur lui, l'antipyrine est bien éphémère, et il revient bientôt à sa fréquence première. Il n'est ordinairement pas influencé dans sa quantité ni dans sa qualité.

ACTION TOXIQUE.

Nous avons maintes fois essayé l'action toxique de l'antipyrine. Voici quelques-uns des résultats obtenus :

Expérience I. — Le 25 février, nous avons injecté sous la peau du dos d'un lapin de 1,800 gr., 3 gr. d'antipyrine en solution dans l'eau distillée. Moins de 20 minutes après, l'animal est pris de violentes convulsions tétaniques. Quand elles cessent, les deux membres postérieurs restent étendus, la tête est en opisthotonos. La respiration, de 80, monte à 120, et les pupilles se dilatent considérablement.

Il y a des alternatives de repos pendant lesquels l'animal grimace et mâchonne, et de convulsions. Les moindres excitations font revenir ces dernières, qui consistent en mouvements spasmodiques des membres, surtout des antérieurs. L'animal piétine et galoppe dans le vide.

Au bout de trois-quarts d'heure, les convulsions deviennent plus fréquentes, l'opisthotonos augmente aussi, la respiration est difficile, saccadée, irrégulière : commence du hoquet, et une heure après l'administration de l'antipyrine, la mort met fin à ces convulsions.

A l'autopsie, le tissu cellulaire sous-cutané est congestionné et infiltré de sérosité au niveau des piqûres, et présente des stries noirâtres. Le foie et la rate sont congestionnés, le cœur arrêté en diastole est gorgé d'un sang très foncé, qui ailleurs, fait ressortir les vaisseaux sur le fond blanc nacré.

Expérience II. — Ce même 23 février, à 1 h. 45, nous injectons à un lapin de 2 kilog. ayant une température de 38°,8 et 76 mouvements respiratoires, 50 centigr. de chloral, et, le sommeil obtenu à 2 h., nous lui injectons 3 gr. d'antipyrine sous la peau du dos. A ce moment, le train postérieur est en complète résolution. A 2 h. 15, la température est de 37°5 et la respiration de 44 seulement. Insensibilité complète, l'animal reste immobile dans toutes les positions.

2 h. 30. L'animal s'agite quand on lui introduit le thermomètre dans le rectum. R. 40. 2 h. 40, T. 37°,1, R. 44. 3 h. 10, T. 36°,5. A 3 h. 20, le lapin revient un peu à lui et essaye de se relever en s'appuyant sur les pattes de devant, le train postérieur est paralysé. A 3 h. 40, R. 56; l'animal trébuche et ne peut se relever. 3 h. 50. se relève et fait 2 ou 3 pas en se traînant. A 4 h. 18, l'animal sent les piqûres et cherche à fuir. Ses mouvements sont irréguliers. Les pattes postérieures, en demi flexion, sont encore paralysées. Il reste dans le même état jusqu'au soir, et le lendemain, à 7 h. du matin, on le trouve assez guilleret et mangeant tranquillement.

Ici, comme on le voit, 50 centigr. de chloral ont nette-

ment contre-balancé l'action convulsivante de l'antipyrine, et le nombre des mouvements respiratoires, à l'inverse de ce qui s'est produit avec l'antipyrine seule, a été diminué.

Expérience III. — Le 25 février, nous injectons à un lapin de 2 kilog. 40 centigr. de chloral, puis 10 minutes après, à 2 h. 05, lorsqu'il commence à s'endormir, 3 gr. d'antipyrine sous la peau du dos. A 2 h 10, paraplégie. L'animal est presque complètement endormi. A 2 h. 35, les quatre membres se tétanisent à la fois, survient de l'opisthotonos, et de violentes convulsions commencent. Elles se renouvellent, devenant de plus en plus légères et accompagnées de mâchonnement. La respiration est plus rare. L'animal reste dans cet état jusqu'au soir, et le 26 au matin, on le trouve mort. Le chloral, pour avoir retardé les convulsions et atténué leur violence, n'a cependant pas pu empêcher la mort.

Expérience IV. — Le même jour, nous injectons 3 gr. d'antipyrine au lapin de 2 kilog. qui nous a servi à expérimenter l'avant-veille concurremment avec le chloral; 2 h.

2 h. 10. L'animal tremble, ses oreilles sont très chaudes. 2 h. 18, il ferme les yeux et à 2 h. 20 allonge les pattes de derrière. 2 h. 35 violente attaque convulsive, avec rotation totale sur le côté droit.

2 h. 50. Le lapin se relève tout-à-coup, puis, sur ses pattes contracturées saute par bonds spasmodiques, comme mû par des ressorts. Il fait trois ou quatre bonds et tombe pour s'assoupir. Il ne sort de son assoupissement que pour entrer en convulsions quand on le touche, et cela jusqu'au soir.

Le 26, au matin, il est vivant, peut marcher, mais paraît assez fatigué.

Il est à remarquer que cet animal avait pris, l'avant-veille

50 centigr. de chloral, auxquels nous aurions attribué sa résistance, si nous n'avions vu dans l'expérience précédente 40 centigr. de cette même substance ne pas pouvoir empêcher notre lapin de mourir.

Expérience V. — Après un repos de 5 jours, nous injectons au même lapin 2 gr. d'antipyrine, pensant bien le voir résister à ses effets, bien qu'il nous paraisse avoir perdu de son agilité. Il s'étend bientôt de son long, sa respiration s'accélère, les pupilles se dilatent. Quelques instants après, l'œil droit se ferme, pendant que le gauche reste ouvert. 45 minutes après les injections, les convulsions commencent, accompagnées comme toujours d'opisthotonos. La sensibilité paraît abolie. Les convulsions reparaissent quand on excite l'animal. En vain, nous essayons de provoquer des phénomènes d'inhibition. Un pincement, même énergique, des orteils, n'a sur elles aucune action.

A l'autopsie, l'on constate des abcès assez vastes au niveau des piqûres précédentes, ce qui peut expliquer le peu de résistance de l'animal. Les poumons sont un peu congestionnés, et le cœur, arrêté en diastole, contient du sang noir.

Nous avons fait, de plus, nombre d'expériences sur des grenouilles. Il serait fastidieux de les décrire toutes.

Expérience VI. — Dans l'une, mettant le cœur à nu, nous avons instillé sur sa surface quelques gouttes d'une solution d'antipyrine. Les battements, en augmentant d'intensité, sont devenus irréguliers, et il s'est produit des convulsions tétaniques générales.

Expériences VII, VIII et IX. — Dans trois autres, 4, 5 et même 10 centigr. d'antipyrine, en injection sous-cutanée,

ont simplement produit de la dilatation des pupilles, de la paraplégie, et des convulsions de moyenne intensité.

Chez les grenouilles aussi, nous avons employé concurremment l'antipyrine (4 centigr.) et le chloral (2 centigr. et demi). Dans ces cas, les grenouilles entraient en résolution, et les convulsions ne se produisaient pas.

Une seule grenouille est morte, qui avait absorbé 12 centigr. de paraldéhyde et 10 centigr. d'antipyrine à la fois. Deux fois, chez des grenouilles différentes, nous avons vu l'emploi simultané de la paraldéhyde (5 et 10 centigr.) et de l'antipyrine (10 centigr.) donner lieu à des phénomènes singuliers : de la mydriase d'un œil, et du myosis de l'œil placé du côté où avait été faite l'injection de paraldéhyde. Dans un cas, la différence fut comme 1 est à 4.

Nous pouvons conclure de toutes ces expériences, que l'antipyrine n'est pas une substance absolument inoffensive. Mais pour arriver à des effets toxiques chez l'homme, il faudrait, si l'on peut juger la chose par comparaison, 60 à 90 gr. chez l'adulte, puisqu'il nous a fallu 2 et 3 gr. pour tuer des lapins de 1,800 gr. à 2 kilog. et encore, avons-nous employé la méthode hypodermique, qui, d'après Cahn, produit des effets toujours plus intenses et plus rapides que les autres.

ACTION ANTIPUTRIDE.

Huchard attribue à l'antipyrine une action antiputride faible. Il a expérimenté sur du sang de cobaye défibriné, et a pu remarquer que, s'il se produisait des bactéries, la destruction des globules était cependant retardée.

Expérience X. — Pour nous, nous avons filtré le 18 mars

de l'urine d'un individu sain et nous en avons versé 100 gr. dans 5 vases lavés soigneusement à l'eau distillée, et laissés ouverts à côté les uns des autres sur une étagère ; dans l'un il y avait 20 centigr. d'antipyrine, dans l'autre 40 centigr., dans un troisième 5 gouttes d'une solution concentrée d'acide phénique dans l'alcool, dans le quatrième 3 gouttes de sublimé au dixième, le cinquième contenait de l'urine pure. Tous les liquides sont acides. Au bout de 3 jours, le 22 avril, l'urine simple et celles qui contiennent de l'antipyrine commencent à louchir et à dégager une odeur ammoniacale, qui paraît un peu plus nette dans l'urine simple. Tous les liquides sont encore acides.

Au bout de 9 jours, le 27, les urines qui contiennent de l'antipyrine présentent des ilots de moisissures. Rien de semblable dans l'urine simple.

Le 30. Toutes les urines sont acides. Celle qui contient l'acide phénique commence à se troubler et à laisser échapper une odeur ammoniacale.

Le 1er avril. Les moisissures continuent à s'étendre. Rien de nouveau dans l'urine simple. Celle qui contient de l'acide phénique se trouble de plus en plus, et seule, l'urine au sublimé est limpide et sans odeur.

Nous regrettons vivement de n'avoir pu répéter cette expérience. Ajoutons que Huchard, lui aussi, n'avait conclu que sur une seule observation. L'antipyrine employée par nous provenait de l'usine de Creil.

Chapitre II.

ACTION THÉRAPEUTIQUE.

Le premier, le Dr Filehne, professeur de clinique à la faculté d'Erlangen, met à profit les propriétés physiologiques de l'antipyrine chez ses malades, en constatant les propriétés thérapeutiques du médicament; il en donne la posologie, que l'on a modifiée depuis, comme nous le verrons plus loin. C'est au commencement de l'année 1884.

L'élan est donné, et les essais se succèdent rapidement dans les hôpitaux d'Allemagne, dès le mois d'avril 1884.

Ernst, Müller, Alexander, Guttman, et d'autres, publient les résultats de leurs recherches. Penzoldt et Sartorius l'emploient chez les enfants. Il nous est impossible de citer ici les noms de ceux qui ont étudié ce nouveau médicament en Allemagne; on les trouvera aussi exacts que possible dans notre index bibliographique.

Mazius et Snyers, en Belgique, apportent leurs observations, ce dernier étudiant surtout l'antipyrine dans les affections rhumatismales. Puis, en Italie, Marigliano, de Gênes. Ce n'est qu'en octobre 1884, que l'on s'émeut en France. Huchard l'expérimente avec succès dans son service de l'hôpital Bichat, et, en novembre, Denux, dans sa thèse de doctorat, traite les propriétés thérapeutiques de l'antipyrine. Après eux, Hénocque, Dujardin-Beaumetz, Cadet de Gassicourt, etc., nous n'en finirions plus si nous voulions nommer tous les observateurs. Pour terminer, citons le parallèle du

professeur Grasset entre l'antipyrine et la kaïrine, et la thèse d'Arduin sur les propriétés physiologiques et thérapeutiques de l'antipyrine. Nous allons maintenant passer en revue les diverses maladies dans lesquelles il nous a été donné d'étudier l'action thérapeutique de l'antipyrine.

FIÈVRE TYPHOÏDE.

Dans la fièvre typhoïde, la quinine et l'acide salicylique sont bien souvent infidèles, et, en tout cas, insuffisants. Trop souvent ils donnent lieu à des phénomènes cérébraux multiples, tels que céphalalgie, bourdonnements d'oreille, surdité, étourdissements, toutes choses qui effraient le malade, et obligent à suspendre l'emploi du médicament.

Quant à la méthode de Brand, parfois si utile, on la fait difficilement accepter par les malades, et surtout, par les familles, qui l'emploient incomplètement, voire même mal, au grand détriment de la santé des malades. De là, souvent, danger de complications thoraciques.

Avec l'antipyrine, rien de tout cela. C'est, dit Dujardin-Beaumetz, le plus sûr, le plus puissant et le moins dangereux des antithermiques que nous connaissions jusqu'à ce jour. Nous avons déjà entendu Riegel dire qu'elle supprime les symptômes généraux des typhiques, tels que céphalalgie, troubles de l'ouïe et de la vue. Sécrétan l'affirme, et a remarqué que si les typhiques ne dorment pas après la chute de leur fièvre par l'antipyrine, au moins ils se sentent soulagés.

Restent les sueurs, dont il ne faut pas s'exagérer l'inconvénient, surtout en sachant qu'elles diminuent les sécrétions intestinales, et partant, la tendance aux ulcérations. Et puis, il est facile de les rendre supportables. Pour cela il n'y a, comme l'a fait M. le Professeur Combal, qu'à fractionner les

doses et espacer les prises, et les sueurs se trouvent diminuées.

Il n'est pas nécessaire de donner, comme on l'a fait en Belgique, des doses massives de 8 à 10 grammes, qui ont fait descendre, nous dit Snyers, de Liège, la température à 35, 34 et même 33 degrés. Il suffit, comme cela est arrivé bien des fois, que l'on puisse faire évoluer la fièvre typhoïde à une température modérée.

Avec 4 ou 5 grammes d'antipyrine, pris dans les 24 heures, on parvient toujours à abaisser suffisamment la température, quand elle atteint un chiffre inquiétant ; quelques praticiens même, prétendent avoir fait évoluer la fièvre typhoïde sans fièvre par ce moyen. On donne 2 grammes pour commencer, et 1 gramme toutes les deux ou trois heures jusqu'à concurrence de 5 ou 6 grammes. Cette méthode permet de surveiller l'action du médicament, et d'empêcher que le thermomètre ne descende au-dessous de la normale.

Cadet de Gassicourt a expérimenté l'antipyrine sur des enfants atteints de fièvre typhoïde. Avec deux ou trois doses de 1 gramme chez un enfant de 12 ans, il a constamment obtenu la chute de la température au bout de 2, 3 ou 4 heures. L'antipyrine ne produit qu'une défervescence temporaire, et, dès que l'on cesse son usage, la température remonte au niveau qu'elle aurait dû atteindre normalement, à cette époque de la maladie. La marche générale de l'affection n'est nullement modifiée, comme nous avons pu le constater nous-même, après Huchard.

Mais, disait Dujardin - Beaumetz, un médicament qui produit des phénomènes antithermiques aussi puissants, doit retentir sur les centres nerveux, et il sera impossible de l'administrer 15 jours à un malade sans l'affaiblir profondément. Et Huchard a répondu par des faits. Plusieurs de ses typhiques, traités pendant 15 jours par l'antipyrine, ne

lui ont pas offert, après ce laps de temps, plus d'adynamie que l'on n'en rencontre d'ordinaire dans cette affection. D'autre part, Cahn cite le cas d'un typhique épuisé par la gravité de sa maladie et par de nombreuses entérorrhagies, âgé de 56 ans, qui a pris 69 grammes d'antipyrine en 18 jours, sans que ses organes digestifs en souffrissent le moins du monde.

Cadet de Gassicourt trouve un inconvénient facile à constater par tout le monde, en ce que l'emploi de l'antipyrine bouleverse complètement la marche de la température dans les affections fébriles. Comme l'on cherche toujours à abaisser les sommets des courbes thermométriques, on donne l'antipyrine de façon à lui faire produire son maximum d'effet le soir, au moment où la température atteint son point le plus élevé. L'ascension secondaire se fait pendant la nuit, et, à l'inverse de ce qui arrive d'ordinaire, le maximum a lieu le matin, anomalie qui fait perdre au praticien une donnée sur laquelle il appuie souvent son pronostic : c'est un petit inconvénient.

On a dit aussi : la défervescence n'est que temporaire. Dure-t-elle plus longtemps avec les bains ? N'est-on pas obligé de les répéter trois ou quatre fois par jour ? Et la quinine ? Ne renouvelle-t-on pas son administration chaque jour, sans parvenir à obtenir avec elle des défervescences aussi marquées ?

Parlons plutôt des rares accidents attribués à l'antipyrine.

Observation I (1). — Huchard, ayant à soigner une enfant de 7 ans, atteinte de fièvre typhoïde à forme adyna-

(1) Cette observation se trouve dans le *Bulletin de la Société de Thérapeutique* du 15 février 1885, p. 217. Nous avons été surpris de ne plus la retrouver dans la brochure extraite de ce *Bulletin* sous le titre « *Etudes thérapeutiques sur l'antipyrine* par H Huchard» où elle a été seule omise, avec les commentaires et la remarque des pages 219 et 220.

mique grave, lui prescrivit 80 cent. d'antipyrine en 4 paquets, à 10 minutes d'intervalle. La malade avait de l'hyperesthésie cutanée, une diarrhée caractéristique, des taches rosées lenticulaires et, de plus, une bronchite des deux bases pulmonaires.

A 10 h. du matin, c'est-à-dire avant l'administration, la température était de 40°,5 ; trois heures après, de 38°, et, à 4 h., de 37°,5. Cinq heures après l'absorption de l'antipyrine, l'enfant fut prise de sueurs extrêmement abondantes, son visage était ruisselant. En même temps la température du corps se refroidit considérablement, la peau était froide, presque glacée, les lèvres bleuies, les gencives et la muqueuse buccale présentaient un refroidissement des plus marqués.

La malade se trouva alors plongée dans une sorte de coma d'où il était presque impossible de la tirer. Le cœur s'affaiblit, les battements devenaient à peine perceptibles. Le pouls, filiforme, tomba à 60°. La température du rectum était de 37°5. A plusieurs reprises, on put redouter une syncope.

L'enfant se releva assez vite, et deux heures après le début de ces accidents, il pouvait paraître que rien ne se fût passé.

Le second cas a été donné par Blore dans le journal « *The Lancet* » du 28 février 1885, d'où nous l'avons extrait.

Observation II. — La malade de Blore, après une fausse couche de cinq mois, était restée au lit pendant six semaines, avec des douleurs dans le bas-ventre, des vomissements, de la céphalalgie avec frissons, et enfin de la diarrhée. Elle devint de plus en plus faible, sans avoir toutefois de syncopes. Elle fut envoyée à l'hôpital pour une fièvre entérique. Lors de son admission, cette malade était très affaiblie, se tournant avec peine dans son lit. Son embonpoint n'avait pas diminué et elle n'avait pas de douleurs aiguës.

Le pouls, régulier, était petit et dépressible, et l'on entendait à peine les battements du cœur. Rien du côté des poumons. La langue, humide, était recouverte d'un léger enduit. L'abdomen, un peu distendu, se laissait facilement déprimer, sans différence pour la région iléo-cœcale. La main atteignait le bord de la rate. L'utérus, enfin, n'était pas hypertrophié, pas d'écoulement, et le col, clos, était à sa place et dans sa direction normale. T. 39°,1.

La longueur de la maladie, dont le cours paraissait avoir été sans interruption, son commencement coïncidant avec la fausse couche, et l'absence de tout symptôme caractéristique d'une fièvre entérique, tout portait à croire qu'il s'agissait d'une affection puerpuérale; cependant aucun diagnostic contre la fièvre entérique n'avait été fait exactement. Dans la soirée, 39°,5.

16 janvier. La malade a sommeillé pendant une grande partie de la nuit. L'aspect général est le même. T. 39°,4. Le pouls, à 120, n'est pas amélioré. Langue blanchâtre. Ventre légèrement distendu. Ne se plaint que de faiblesse. N'est pas allée du corps. On lui prescrit un lavement, et 75 centigr. de quinine à prendre en trois fois dans la journée. T. s. 39°,4.

17. Nuit agitée; n'a presque pas dormi. T. 39°,7. P. 122. R. 36. Intelligence nette. A été deux fois du corps. On cesse la quinine, et, pour abaisser la température sans amener de dépression consécutive, on prescrit 1 gr. 75 d'antipyrine, suivis, trois heures après, de la moitié de cette dose.

A 3 h. de l'après-midi, la température était de 39° et le pouls de 132, très faible. A 6 heures, la température était de 36°,9, le pouls de 108. La peau moite et un peu froide.

A 11 heures, la température rectale est de 36°9, le pouls de 132. La malade répond avec intelligence aux questions et demande elle-même ce dont elle a besoin. Elle est pâle et tranquille, et n'était le pouls qui est petit et fréquent, sa condition paraît meilleure que 5 heures auparavant. T. 36°6.

18. Nuit sans repos, diarrhée, vomissements. La peau est pâle, froide et moite. T. R. 36°,6. P. 120. Respiration sifflante. Comprend bien et ne se plaint pas, mais est très abattue 15 gr. de rhum chaque 2 heures.

A 5 heures de l'après-midi, pas de réaction. Bouteilles chaudes. 9 heures, le pouls est plus mauvais que 5 heures auparavant. La malade entre en léthargie. La peau est froide, moite, les bruits du cœur voilés, la respiration est faible et sifflante. Quelques râles à la base des poumons. On essaie de stimuler avec du rhum, de l'ammoniaque et de la térébenthine sur la poitrine. C'est en vain, la malade meurt à 11 heures du soir, 32 heures après avoir pris l'antipyrine. Pendant la dernière demi-heure de vie, la température s'élève à 41°,1.

Autopsie. — Le cerveau et ses enveloppes sont très congestionnés, les veines superficielles sont en partie dilatées et présentent une légère hémorrhagie. Le péricarde est intact. Le cœur, sans lésions valvulaires, est un peu ramolli. Quelques adhérences de la plèvre, mais peu de liquide. Les poumons sont simplement congestionnés. Pas d'épanchement péritonéal. Le foie normal. La rate, hypertrophiée et ramollie, pèse trois livres. Son centre est occupé par un vaste infarctus, qui offre une cavité dans son milieu. Hypertrophie des reins, qui contiennent deux ou trois infarctus coniques. Les intestins sont intacts dans toute leur longueur, et l'utérus contracté et vide.

On remarquera qu'ici il n'a été donné que 2 gr. 60 d'antipyrine en deux fois et à trois heures de distance. Nous sommes loin des doses inoffensives de 5, 6, 8 gr. données bien souvent sans ombre d'accident. Mais ici nous avons une malade très affaiblie, et chez laquelle l'élimination par les reins est très difficile.

L'observation qui suit nous a été donnée par M. le professeur Grasset. Elle présente ceci de remarquable, qu'elle permet de comparer la quinine et l'antipyrine au point de vue antithermique. Le bromhydrate de quinine n'a donné aucun résultat, tandis que l'antipyrine a constamment abaissé la température. 4 gr. d'antipyrine chez un enfant de 11 ans, n'ont point produit d'effet physiologique appréciable ; il n'y a eu que des sueurs très modérées (Voir la courbe thermique, Pl. I).

Observation III. — Il s'agit d'un enfant de 11 ans, de bonne constitution, qui, fatigué depuis quelques jours, est obligé de s'aliter le 14 mars.

16 mars. Céphalalgie, malaise général, fièvre, épistaxis répétés depuis la veille. Coliques et diarrhée. Le ventre est douloureux à la pression. Bouillon et vin, ou lait, toutes les 3 heures. A 6 h. du soir 40°,5.

17. Abattu. 80 centigr. de bromhydrate de quinine en quatre cachets le matin, entre les bouillons. Le soir à 6 h. 39°.5.

18. A 10 h. du matin 39°,5. 1 gr. de bromhydrate de quinine en cinq cachets. La température ne baisse pas, et le soir à 6 h. 39°,5. A prendre demain matin 2 gr d'antipyrine en deux paquets, dans de l'eau sucrée et parfumée à la fleur d'oranger.

19. A pris un paquet à 6 h. et demie et l'autre à 9 h. et demie. A 10 h., 38°,6 et 88 pulsations. Aucun effet physiologique. Sueur marquée, sans être abondante, et de courte durée. Antipyrine 1 gr. à 1 h. et demie et 1 gr. à 4 h. et demie. A 6 h. un quart, 37°9 et 92 puls. Contraste entre l'action sur le pouls et l'action sur la température. A eu une envie de vomir et mal au ventre au milieu du jour. Mêmes prescriptions. Lavement.

20. Nuit bonne. Hier soir, selle diarrhéique après le lavement. T. 37°,7 et 92 puls. A 10 h. 2 gr. d'antipyrine ont été pris en deux fois, à 5 et 8 h. du matin. Ne souffre nulle part. Bonne journée. 1 gr. d'ant. à 11 h. et à 1 h. Ni sueurs, ni selles. A 5 h. et demie T. 38°1. P. 88. Lavement.

21. Bonne nuit. Se trouve très bien, sauf léger mal de tête. N'a pas eu de sueurs ce matin après avoir pris l'antipyrine en deux fois, à 4 h. et demie et 7 h. et demie. A 10 h. et demie, 37°2 et 84 puls. Gargouillement et douleur à la pression dans la fosse iliaque droite. 1 gr. d'antip. à 1 h. et demie, autant à 4 h. et demie. A 5 h. et demie, 38°,4 et 88 puls. Très bonne journée, pas de selle. Le petit malade a reçu quelques visites qui l'ont fait parler.

22. Très bonne nuit. A dormi jusqu'à 5 h. du matin. Bonne selle hier après lavement. Ce matin, 1 gr. d'antipyrine à 6 h. A 10 h., 36°,8 et 76 puls. 1 gr. d'antipyrine à 1 h. et demie. A 5 h., 38°,1 et 82 puls. Bonne journée.

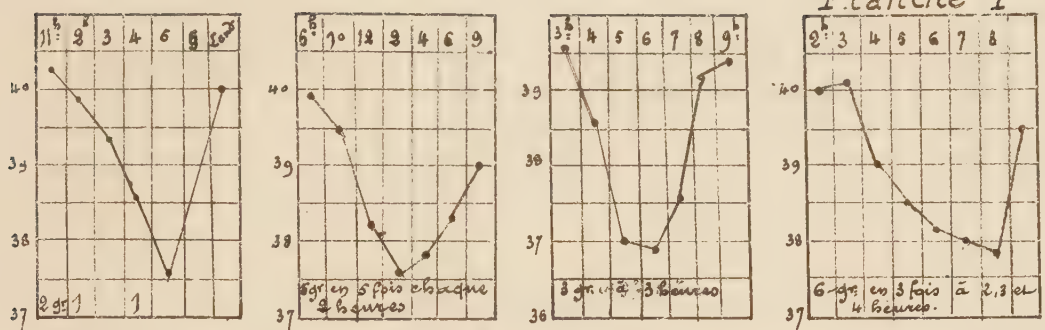
23. Très bonne nuit. Selle diarrhéique et spontanée ce matin. N'a pas pris d'antipyrine. A 10 h., 37°,7 et 68 puls. Quelques taches rosées sur le ventre. A 11 h. et demie, 1 gr. d'antipyrine, de même qu'à 2 h. et demie. A 6 h., 36°,9 et 74 puls. Bonne journée. Un peu énervé.

24. La nuit a été moins bonne. Agité pendant 3 h. de la nuit. A dormi un peu. N'a rien pris ce matin. 10 h., 37°,7 et 72 puls. A 2 h. et demie, 1 gr. d'antipyrine. Bonne journée. A 6 h., 36°,4 et 68 puls.

25. Bonne nuit. Plus d'antipyrine. A 10 h., 37°,3 et 78 puls. Jus de viande et vin. Bonne journée. 6 h. du soir, 38°,2 et 84 puls.

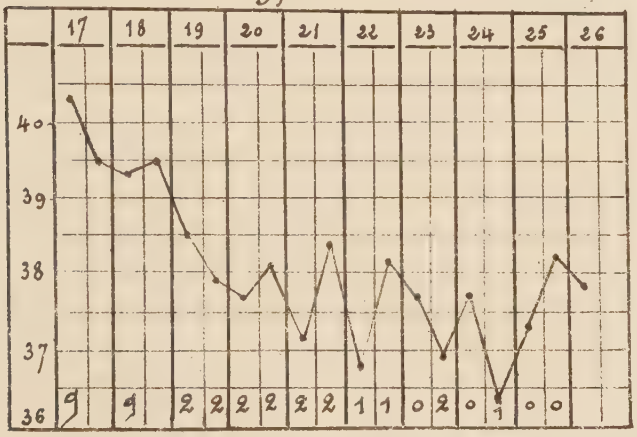
26. La maladie suit son cours, et bientôt le malade peut prendre quelques aliments.

Planche I

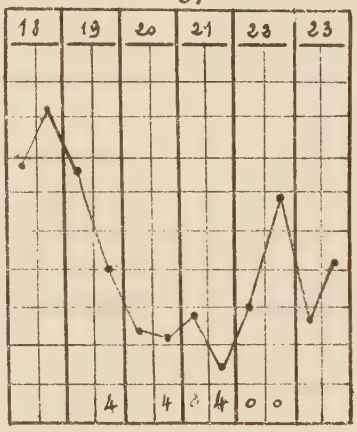


Tracés représentant la chute de la température, et l'ascension secondaire dans les quelques heures qui suivent l'administration.

Obs. III. F. Typhoïde.

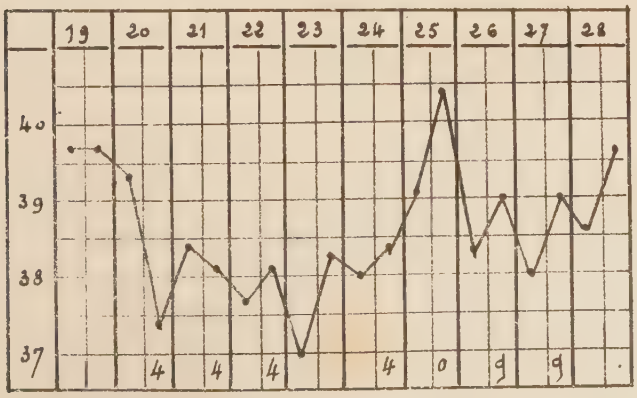


Obs. IV. F. Typh.

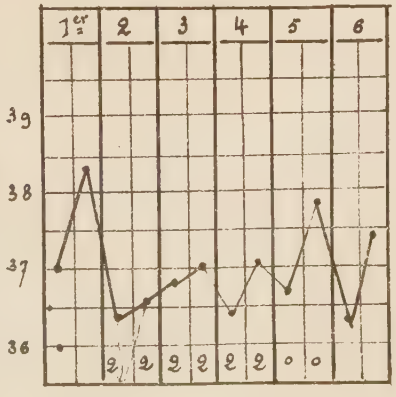


q = Br. de Quinine.
Les chiffres indiquent les doses d'Antipyrine.

Obs. V. F. Typhoïde.



Obs. VI. F. Typh.



Mêmes remarques que ci-dessus.

Observation IV.—La nommée P., 25 ans, est transportée à St-Eloi. Elle est fatiguée depuis déjà quelque temps, et alitée depuis 5 ou 6 jours. Son médecin, ayant vu la température monter à près de 41°, et s'accompagner de céphalalgie intense, de vomissements et constipation avec un peu d'agitation, craignit une méningite et lui administra du calomel à doses fractionnées (Voir le tracé thermique, Pl. I).

17 mars. Insomnie, malaise général, mal au ventre. Diarrhée dans la nuit. 7 h. du matin, 38°,7. P. 112. Bouillon et vin chaque 3 h.; 4 h. du soir 39°,7.

18. Céphalalgie. Souffre de l'arrière-gorge, qui est rouge. A 7 h., 39°,4 et 112 puls. Le soir 40°,1.

19. La céphalalgie persiste, Plus de diarrhée. A 7 h., 39°,3. Antipyrine 4 gr. en 4 fois à 1 h., 3 h., 5 h. et 7 h. A 4 h. 38°,6. Dans la soirée, sueurs modérées. Rien de plus.

20. A 7 h., 37°,2. La céphalalgie a disparu. Pouls plein et assez fréquent. 4 gr. d'antipyrine de la même façon. Pas de sueurs. Le soir, 37°,1 à 6 h.

21. Se sent bien. 37°,4. La malade a vomi ce matin. Continuer l'antipyrine de la même façon. Elle est bien supportée. Pas de sueurs. Le soir 36°,7.

22. Se sent bien. Supprimer l'antipyrine. A 7 h., 37°,5. A 2 h., 39°. A 6 h., 38°,9.

23. T. 37°,3. Soir 38°,1. La maladie suit son cours.

Cette observation a été prise au n° 7, salle Sainte-Marie, dans le service du professeur Combal.

Observation V. — La nommée V., 23 ans, est soignée à l'hôpital pour fièvre typhoïde. (Voir le tracé de la température, Pl. I.)

19 mars. Prostrée. Céphalalgie. Nausées et vomissements

fréquents depuis qu'elle est malade. Douleur de ventre, surtout au niveau de la fosse iliaque droite. T. 39°,7 toute la journée.

20. Même état, à 7 h., 39°,3. Antipyrine 4 gr en 4 fois à midi, 2 h., 4 h. et 6 h. Très bien supportée dans fleur d'oranger. Sueurs modérées. La température descend à 38°,6; à 3 h., remonte à 39°,9 à 6 h., pour redescendre à 37°,4 à 9 h. du soir.

21. Céphalalgie bien diminuée. 2 vomissements bilieux dans la nuit, 4 h. et 10 h. après la dernière prise d'antipyrine. A 7 h., 38°,4. Encore 4 gr. d'antipyrine de la même façon. Très bien supportés. La température est de 38°,2 le soir. Bonne journée.

22. T. du matin 37°,7. Antipyrine 4 gr. Soir T. 38°,1.

23. T. 38°,8 le matin. Antipyrine 4 gr. Soir T. 38°,3.

24. T. 38°. 4 g. d'antipyrine. Soir 37°,9

25. T. 39°,1. On suspend l'antipyrine, la température monte à 40°,4 à 3 h. et finit à 39°,4 à 6 h.

26. T. 38°,3. A 4 h. du soir 39°,5. Un gr. de bromhydrate de quinine en injection sous-cutanée à 4 h., 6 h. T. 39°.

27. T. 38°. Lavement de quinine. Soir T. 39°3.

28. T. 38°,6. Lavement de quinine. Soir T. 39°,8.

La maladie suit son cours. La température ne commence à baisser qu'au 31 mars. Dans ce cas encore, l'antipyrine montre une valeur antithermique supérieure à celle de la quinine. Les vomissements qui ont duré pendant toute la maladie, avant, pendant et après l'administration de l'antipyrine, n'ont pas été influencés par elle. Cette observation a été également prise dans le service de M. Combal, salle Sainte-Marie, N° 12.

Observation VI.—Jeune soldat, atteint de fièvre typhoïde qui a commencé dans les premiers jours de mars. Depuis 5

ou 6 jours, la température après avoir régulièrement baissé remonte chaque soir à 39°.

1er avril. T. 37°. Soir 39°,3.

2. T. 36°,4. 4 gr. d'antipyrine en 4 fois à 9 h., 11 h., 1 h. et 3 h. Elle est très bien supportée. Sueur modérée. La céphalalgie, constante depuis plusieurs jours, diminue. Le soir 36°3 à 3 heures et 36°,6 à 6 h.

3. T. 36°,8, Urine 1150. Densité 1014. Elle est un peu rouge. Antipyrine 4 gr. de la même façon. Soir 37°.

4. T. 36°,4. Bonne nuit. Urine 1150. Passe une bonne journée. Le soir 37°,1. N'a jamais présenté de phénomènes physiologiques que l'on puisse attribuer au médicament.

5. T. 36°,7. Pas d'antipyrine. T. soir 37°8.

6. T. 36°,3. Le soir 37°,4.

(Voir la Pl. I pour la courbe thermique).

Cette observation a été prise dans la salle Saint-Charles, N° 5, service de M. le Professeur Combal.

TUBERCULOSE.

L'antipyrine est le moyen le plus puissant, et jusqu'ici le seul connu d'abaisser efficacement la température des tuberculeux, chez lesquels, à dose égale, son action est plus marquée que chez les typhiques et se prolonge plus longtemps.

Jamais ce médicament ne manque de produire son effet, qui est simplement variable, selon la forme de tuberculose, d'après Dujardin-Beaumetz. C'est qu'en effet l'abaissement de la température est plus notable dans la tuberculose chronique que dans celle qui revêt un caractère aigu. Et pourtant, nous pensons que l'antipyrine est appelée à rendre plus de services dans cette dernière.

Dans le principe, Filehn, en Allemagne, Mazius, à Liège, et Huchard donnaient à leur tuberculeux des doses de 5 à 6 gr. en 2 ou 3 fois à 1 h. d'intervalle. Cette méthode, si elle amenait une chute rapide de la température, avait l'inconvénient de provoquer presque à coup sûr chez les malades, des sueurs profuses considérables, qui, si elles n'affaiblissent pas le malade outre mesure, le gênent énormément, et le font renoncer à l'usage du médicament.

Contre ces sueurs, on a bien conseillé d'administrer l'atropine ou l'agaricine, mais sans beaucoup de succès. Le meilleur moyen consiste à diminuer les doses, que l'on donne à d'assez longs intervalles. Snyers trouve les doses de 2 gr. largement suffisantes pour ramener la température presque à la normale, 5 h. après l'administration, et, chez une malade arrivée à la dernière période, 1 gr. en 2 fois à une heure de distance, ont suffi pour faire tomber à la normale une température de 39°,5 à 40°.

Huchard trouve que 1 gr. à 1 gr. 50 par jour sont suffisants pour amener la chute de la température. C'est tomber dans l'exagération contraire.

Il est malheureux que le médicament ne soit qu'un palliatif, et qu'il ne puisse rien contre la marche de la maladie. Cependant, on ne doit pas négliger ce seul moyen de donner de temps en temps un peu de répit aux malades, en diminuant ou supprimant, même momentanément, leur fièvre hectique, ce qui d'après Sécrétan peut leur faire passer une bonne nuit, et même, si l'on en croit Meissen, qui a spécialement étudié l'antipyrine chez les tuberculeux, ranimer sensiblement leur appétit et leurs fonctions de nutrition. Les malades se lasseront moins vite d'un remède qui ne leur procure qu'un soulagement momentané, si on se contente de le leur donner, comme le fait Huchard, tous les

deux ou trois jours, moyen qui présente l'avantage d'empêcher l'accoutumance.

Observation VII.— Le nommé A, 23 ans, soldat du génie, entre à l'hôpital pour des hémoptysies. Diagnostic: tuberculose aiguë Le 12 mars, ce malade est abattu. Il a une forte hémoptysie. Le soir T. 39°,8 (voir la planche II).

13. T. M. 38°,7. Pouls 104. Congestion pulmonaire généralisée. Râles sibilants dans les deux poumons. T. S. 40°.1.

14. T. 38°,9. Pouls 112. A eu de nouvelles hémoptysies. Diarrhée, céphalalgie, 6 gr. d'antipyrine en 5 fois, 2 gr. à 9 h. et 1 chaque 2 heures. Le malade sue beaucoup une demi-heure après l'administration. Sueurs profuses qui l'obligent à changer deux fois de linge dans la soirée. A midi, 37°,9; à 2 h., 36°,6; à 4 h., 36°,8; à 6 h., 37°,8. La céphalalgie a disparu. Pas d'autres effets physiologiques.

15. T. 38°,1 à 7 h. du matin. P. 108. A eu ce matin une nouvelle hémoptysie. Antipyrine 8 gr. en six fois chaque 2 h., à partir de 9 h. La température descend à 32°,8 à 11 h. Mais à midi le malade reçoit des visites, parle beaucoup et une violente hémoptysie la fait remonter à 39° vers 1 h. Injection d'ergotine Yvon. Le soir, 38°,2. Les sueurs profuses ont été moins fortes qu'hier.

16. T. 37°,6 le matin. Pas d'hémoptysie. 6 gr. d'antipyrine en six fois à partir de 10 h. T. S. 37°,5. P. 100. Pas de phénomènes physiologiques.

17. T. 38°,2. Pas d'hémoptysie cette nuit. Crachats sanguinolents. Sibilants partout. Obscurité de la respiration au sommet droit Pas d'antipyrine. Hémoptysie à 10 h. du matin; injection d'ergotine Yvon. Le soir 40°,2.

18. T. 38°,5. Nouvelle hémoptysie légère. En arrière, sibilants et râles secs à droite. On prescrit: Sulf. de quinine

0 gr. 80, poudre de digitale 0 gr. 30, extrait d'aconit Napel 0,05 en 5 cachets. Le soir 40°,2.

19. T. 39°,2. Continuer le sulfate de quinine. Le soir 39°,8.

20. T. matin 38°,3. Hémoptysie nouvelle. Tartre stibié 0,15 centigrammes en potion, avec 30 gr. de sirop diacode. Le soir 39°,7.

Dans cette observation, que nous avons prise au N° 26 de la salle Saint-Charles, service de M. Combal, si l'on veut bien comparer l'antipyrine et le sulfate de quinine, l'avantage est pour la première. Si dans notre observation III de fièvre typhoïde, on a pu nous objecter que l'abaissement de la température était peut-être due à l'action tardive du sulfate de quinine, qui avait été donné avant l'antipyrine, ici, cette dernière a précédé l'administration du sulfate associé à la digitale, et pourtant l'effet a été le même.

Observation VIII. — B., 23 ans, chasseur. Lésions des deux sommets, et péritonite tuberculeuse à marche insidieuse datant de quatre mois. Le malade a des coliques, de la diarrhée. Habituellement il a de la céphalalgie et la nuit son sommeil est agité et troublé par des rêvasseries. La température oscille entre 39° et 40° depuis quelques jours. (Voir planche II.) Urine du 10 mars 1000 c. c. D. 1019. Un peu d'albumine.

13 mars. T. matin 39; à 3 h. 39°,4. 4 gr. d'antipyrine à prendre en deux fois, à 6 et 7 h. A 10 h. du soir, 38°,5. Le malade a sué abondamment pendant la nuit. Pas d'autres phénomènes physiologiques.

14. T. matin 37°,2; à 3 h. 38°,8. Antipyrine 3 grammes 50 en deux fois, comme la veille. A 8 h. sueurs profuses jusqu'à minuit. Pendant ce temps, vertiges et bruits de cloches dans

les oreilles. C'est tout. A 10 h. 36°,9. Urine 500; D. 1027, rougeâtres. Pas d'albumine.

15. T. matin 37°. N'a pas eu de coliques depuis l'administration du médicament. A 3 h. 39°,8. Antipyrine 4 gr. en deux fois. Sueurs jusqu'à 10 h. du soir. Rien de plus. A 10 h. 37°. Urines 500; D. 1027.

16. T. matin 37°,6; à 3 h. 40°,1. Antipyrine 4 gr. Sueurs modérées. A 10 h. 37°,2.

17. T. matin 37°9. Demi-surdité et tintements d'oreilles, sans autres phénomènes physiologiques. Antipyrine 6 gr. en trois fois à 9 h. matin, 1 h. et 7 h. du soir. Urine 500; D. 1057. A 10 h. 37°,5.

18. T. matin 38°,5; à 3 h. 38°,4. Antipyrine 6 gr. en trois fois à 9 h., 1 h. et 7 h. Le malade se plaint de surdité, de tintement d'oreilles, d'hébétude et de nausées. Sommeil calme. A 10 h. 37°,7. P. 120. Urine 500; D. 1033. Pas de selle dans la journée.

19. T. matin 38°,2. Même surdité, même hébétude. Le malade a la tête vide, une grande faiblesse, des vertiges. La vue est brouillée. Antipyrine 2 gr. à 8 h. du matin. Pas de nausées après. A 10 h. 39°,4; P. 140. Urine du 19: 500; D. 1030. Pas d'albumine.

20. T. matin 39°. Agité toute la nuit, parlant haut. Ce matin, prostré, céphalalgie, vertiges, faiblesse. Teint jaune. Dans la soirée la prostration augmente, le malade bredouille. Facies jaune plombé, obnubilation des sens profonde. T. S. 39°,7; P. 128. Plusieurs selles involontaires. Urine 400; D. 1020. Pas d'albumine.

21. T. matin 38°,4. Un peu plus éveillé, entend mieux. Douleurs de ventre. Potion au bismuth et laudanum. T. S. 39°,2.

22. T. matin 37°,5. Augmentation des douleurs à la pression. Ascite, vomissements porracés, pouls petit et face grippée

et jaune. Plusieurs selles dans les 24 h. Mort à 8 h. et demie du soir.

A l'autopsie, le péritoine, les intestins, le foie et la rate sont farcis de tubercules, dont quelques-uns ont perforé les parois de l'intestin. Les organes génito-urinaires sont sains. Rien du côté du cœur, qui contient peu de caillots. Quantité de tubercules dans le médiastin et dans les poumons. Le cerveau n'est pas ramolli. Pas de méningite tuberculeuse. Les méninges sont simplement hyperhémiées.

M. le médecin principal Kiener, dans le service duquel cette observation a été prise, n'a pu s'expliquer les causes des phénomènes nerveux qu'a présenté le malade, et ne sait s'il faut les attribuer à l'antipyrine ou à l'état particulièrement grave du malade.

Observation IX. — X., étudiant en médecine. Pleurésie tuberculeuse. Chaque soir 39°, et la quinine ni la digitale n'ont jamais rien pu contre cette hyperthermie. (Voir planche II.)

19 mars. T. 38°,4. P. 136. 4 gr. d'antipyrine à 11 h., 1 h., 3 h. et 5 h. Sueurs profuses considérables toute la journée. A 6 h. 37°,4; P. 128.

20. T. matin 6 h. 37°,8; P. 128. 4 gr. d'antipyrine aux mêmes heures. A 10 h. et demie, 37°,1; à 6 h. et demie, 37°. Sueurs un peu moins fortes, ayant commencé comme hier une heure après la première prise.

21. T. m. 8 h., 38°,8; P. 132. Antipyrine 3 gr. à 8 h., 10 h. et midi. Très peu de sueurs. A 9 h., 38°,3; à 1 h., 37°,1; à 5 h., 36°,8; à 10 h., 37°8.

22. T. m. 8 h., 38°2. P. 152. Antipyrine 2 gr. à 8 h. et 11 h. Peu de sueurs. A 11 h., 37°,8; à 5 h., 38°,6; à 10 h. 39°,3.

23. T. m. 8 h., 39°,1; P. 136. 3 gr. d'antipyrine en 3 fois

Obs. VII. Tuberculose.

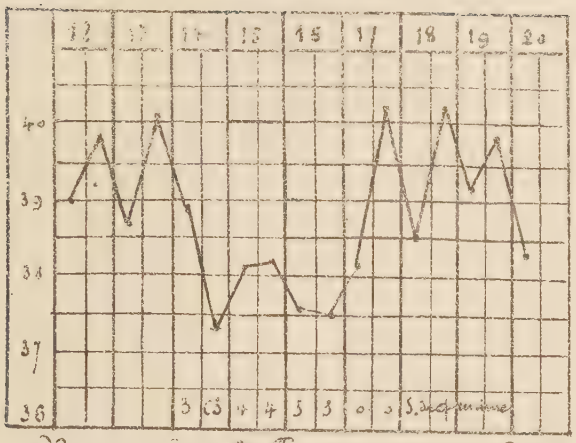
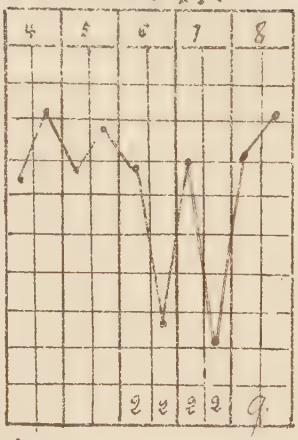


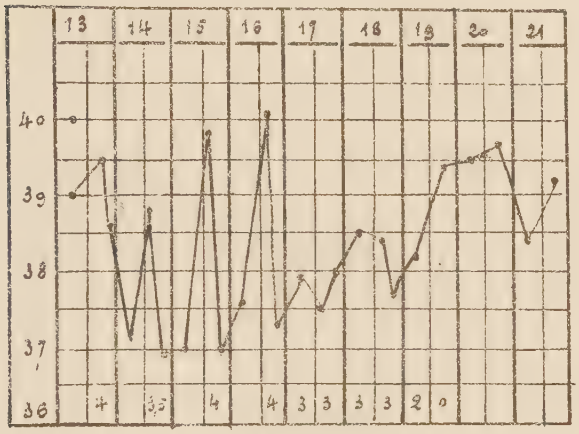
Planche II.

Obs. XI. Tuberc.

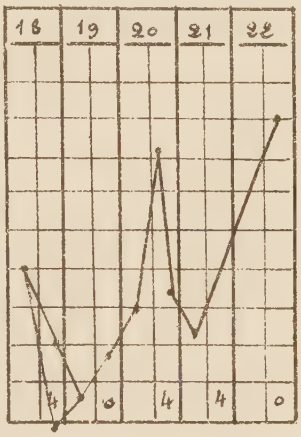


Rem. Les chiffres indiquent l'Antipyrine.

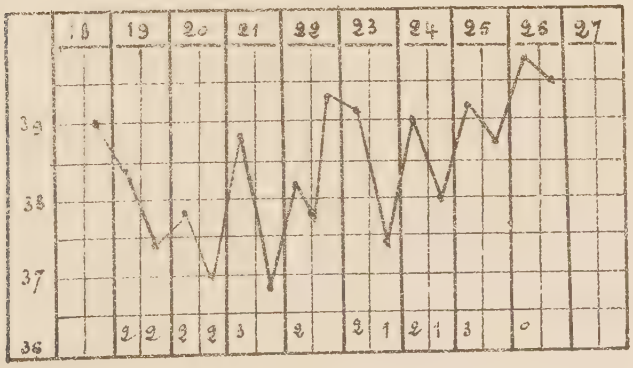
Obs. VIII. Tuberculose.



Obs. X. Tuberc.



Obs. IX. Tuberculose.



fois à 10 h. et demie, 1 h. et 2 h. et demie. A 6 h. du soir, 37°,4.

24. T. m. 8 h., 39; P. 132. 3 gr. d'antipyrine à 8 h., 10 h. et midi; à 6 h. s., 38°.

25. T. m. 39°2; P. 132. 3 gr. d'antipyrine. T. à 6 h. 38°,7

26. T. m. 39°,8; suspendre l'antipyrine. T. s. à 6 h., 39°.6.

Ce malade du Dr Diffre, vu en même temps par M. le professeur Grasset, était dans un état lamentable, et arrivé à la fin de sa maladie. Le médicament semble dans les derniers jours n'avoir plus autant d'action sur la température, ce qui tient à ce qu'il a été donné plus tôt dans la matinée. L'action a diminué, et pourtant, nous sommes bien au-dessus de la dose de 1 gr. à 1 gr. 50, déclarée suffisante par Huchard.

Observation X. — B..., jeune soldat. Péritonite tuberculeuse. Sa température oscille entre 38 et 39°, et son sommeil est généralement agité. Un peu d'albumine dans les urines. (V. planche II.)

18. Le malade prend 4 gr. d'antipyrine. Pas d'autre phénomènes qu'une sueur modérée. Le soir à 7 h., 35°,8.

19. Physionomie naturelle. T. 36°,3. Urine 400, rouge. D. 1030, pas d'albumine. L'apyrexie dure toute la journée et le pouls n'est pas ralenti, 120. Pas d'antipyrine. Le soir, 36°,8.

20. T.m. 37°,5. Pas de phénomène imputable à la médication. Urine 500. D. 1029, haute en couleur et sans albumine. A 3 h., 39°,6. Les 4 gr. d'antipyrine donnés à 4 h. en plein accès de fièvre, sont en partie vomis. La fièvre tombe cependant sans sueur à 37°,7 vers 10 h. du soir.

21. Apyrexie 37°2. Urine 600; D. 1029, pas d'albumine. P. 92. Antipyrine 4 gr.

22. On cesse l'antipyrine. La fièvre prend une forme rémittente, et s'élève chaque soir à 40° Le 28, pourtant, elle descend sans médication de 40°,5 à 36° le matin, au milieu de sueurs abondantes.

Cette observation a été prise dans le service de M. le médecin principal Kiener.

Observation XI. — Le nommé G..., 22 ans. Tuberculose aiguë, hémoptysie. Lésions des sommets. (Voir planche II.)

3 avril. T. s. 40°,6.

4. T. m. 39°2; s. 40°,1.

5. T. m. 39°,4; s. 39°,9.

6. T. m. 39°,4. 4 gr. d'antipyrine en quatre fois chaque 2 h., à 9, 11, 1 h. et 3 h. Le soir, après des sueurs assez abondantes, 37°,3. Nouvelle hémoptysie dans la journée.

7. T. m. 39°,6. A sué comme hier. Le soir 37°1.

8. T. m. 39°,6. M. Combal, étonné de voir la température si élevée le matin, alors qu'elle est basse le soir, donne 1 gr. de sulfate de quinine en plusieurs fois. Le soir 40°,1. A eu une hémoptysie ce matin.

9. T. m. 39°,7. Antipyrine 6 gr. en six fois. Très bien supportée. Les sueurs sont moindres que les deux premiers jours. Le soir 38°3. Il reste 3 gr. à prendre.

10. T. m. 39°,2. Se trouve beaucoup mieux. Antipyrine 6 gr. en six fois. Les a bien supportés. T. s. 38°,5. Il reste encore 3 gr. à prendre.

RHUMATISME.

Alexander et Tillman avaient déjà remarqué que dans le rhumatisme articulaire, l'antipyrine n'exerce pas seulement une action antithermique, mais possède, de plus, une influence directe sur les manifestations articulaires. Lenhartz aussi, dit en avoir obtenu de fort bons résultats, et a réussi non seulement à diminuer la température, mais encore à calmer les douleurs articulaires. Alexander cependant dit avoir eu un échec dans un cas de rhumatisme aigu généralisé, en même temps qu'il se produisait une complication d'endocardite mitrale.

Pribrain, de Pragues, a rapporté plusieurs observations où l'action de l'antipyrine s'est manifestée d'une façon réelle, bien que peu intense, sur le processus articulaire

Demuth, lui aussi, a constaté dans plusieurs occasions un amendement des symptômes, et enfin, dans le service du professeur Mazius, à Liège, le Dr Snyers a pu observer soigneusement quelques cas de rhumatisme articulaire traités par l'antipyrine, et il en conclut que ce médicament a des propriétés comparables à celle du salicylate de soude.

Depuis, Bernheim, de Nancy, publiant le résultat de ses recherches sur l'antipyrine comme agent antirhumatismal, constate, lui aussi, son influence sur les douleurs rhumatismales, et l'attribue à une action de ce médicament sur les centres nerveux régulateurs de la température, ou sur les propriétés thermogènes exaltées de la substance grise nerveuse. Il modifie, d'après lui, le dynamisme spinal, auquel sont dues les arthropathies rhumatismales.

Les nombreux cas de rhumatisme articulaire qui se sont produits cette année, causés par les brusques variations de

la température, nous ont permis de bien observer dans le service de M. le professeur Combal, l'action de l'antipyrine dans cette maladie, et nous n'avons pas vu que son usage ait amené des complications du côté du cœur, même chez des individus prédisposés ; nous avons toujours remarqué une amélioration des symptômes locaux.

Observation XII. — Le nommé R..., du 2e Génie. Antécédents rhumatismaux, est à l'hôpital depuis 15 jours pour rhumatisme articulaire aigu. Il s'est produit des complications cardiaques, qui ont nécessité l'application de vésicatoires aux membres inférieurs. Péricardite, caractérisée par du frottement et un bruit de galop, et par un léger déplacement de la pointe. Cet état s'améliore, en même temps que se produisent des localisations dans les articulations métacarpo-phalangiennes. La température se maintient au-dessus de 39° le soir, et de 38° le matin. (Voir la planche III, obs. XII.)

16 mars. T. m. 38°,5 ; le soir 39°,5.

17. T. m. 38°,6 ; le soir 39°,4.

18. T. m. 38°,3. Douleurs dans les articulations métacarpo-phalangiennes. 4 gr. d'antipyrine en trois fois à 9 h., 11 h. et 1 h. La température est de 37° à 11 h. du matin et à 8 h. du soir. Les douleurs diminuent sensiblement. Sueur profuse assez marquée, mais de peu de durée. Les urines, plus rares, sont hautes en couleur. Rien de plus.

19. T. m. 37°. Les douleurs articulaires ont presque complètement disparu. On suspend l'antipyrine. Les douleurs tendent à reparaître dans la soirée, et la température est de 38°,1 à 6 h.

20. Les articulations des mains sont fluxionnées. T. m. 37°,7. Antipyrine 4 gr. Sueur moindre que l'avant-veille. Nouvelle amélioration, sans autres phénomènes physiologiques. Le soir 37°,3.

21. Bonne nuit. T. m. 37°. Va encore mieux. Le soir 36°,3.

22. Aucune douleur. T. m. 37°,5. Antipyrine 4 gr. Le soir 37°.

Le lendemain, le malade allant bien, on suspend l'antipyrine pendant quelques jours. Mais un brusque changement dans l'état atmosphérique ramène, quelques jours après, les douleurs, et la température remonte à près de 40° et se maintient aux environs de 39°. Le 27 mars, urine 1150. D. 1016 jaune ambré.

28. Douleurs dans le poignet et la main droite. T. m. 38°,4. Antipyrine 4 gr. bien supportés. Sueurs modérées. Amélioration des symptômes locaux. Le soir 37°,5. Urine 600. D. 1022. Couleur rougeâtre, pas d'albumine.

29. T. m. 37°,4. Par inadvertance, on oublie de donner l'antipyrine, la température est remontée à 38°,3 le soir. Urine 800. D. 1019.

30. T. m. 36°,8. Antipyrine 4gr. L'amélioration se continue et, le soir, il y a 37°,1.

31. T. m. 36°,8. Antipyrine 4 gr. Le soir 36°,8.

1er avril T. m. 36°,7. On supprime l'antipyrine. Le malade continue à se mieux porter.

Dans cette observation, prise dans le service de M. Combal, salle Saint-Charles, n° 11, on peut voir que l'antipyrine a agi, non seulement sur la température, mais aussi sur le processus fluxionnaire. Nous attribuons ce résultat à une action vaso-constrictive de l'antipyrine, qui diminue la congestion fluxionnaire.

Nous avons pu étudier cette action sur nous-mêmes, dans un cas d'angine catarrhale simple, avec gêne extrême de la déglutition. 5 gr. d'antipyrine pris en cinq fois, et gardés pendant quelques instants au contact des parties enflammées, suffirent pour amener un mieux très sensible dans la dé-

glutition de la salive. Et cette dose de 5 gr. ne fit baisser que de 7/10 notre température qui était de 37°,2.

Observation XIII. — G., du 2e génie, rhumatisme artic. subaigu.

Le 12 mars. Douleur et mouvements impossibles du genou et du cou de pied droits. Gonflement. Bruit de souffle aux différents foyers d'auscultation du cœur. Le soir T. 39°,7 (Voir Planch 5).

13. T. m. 38°,8. Même état. Urine 2000, D 1025. Urée 36 gr. Antipyrine 6 gr. en 3 fois à 9 h. et demie, 11 h. et demie et 1 h. et demie. A 10 h. sueur profuse qui augmente à chaque nouvelle dose. A 1 h T. 37°,9 et à 6 h. 38°,6 en diminution de 8/10 sur le chiffre de la veille. Les douleurs ont beaucoup diminué, et spontanément le malade se déclare soulagé. Urine du 13 et de la nuit 850, rougeâtres et pesant 1023 avec 28 gr. d'urée.

14. A un peu dormi pendant la nuit. T. m. 37°,9. A beaucoup sué pendant la nuit. 6 gr. d'antipyrine qui sont bien supportés, comme la veille. Les bruits cardiaques sont les mêmes. A midi 37°,3 et le soir 38°,8.

15. T. m. 37°,9. Le mieux se continue. Antipyrine 6 gr. Le soir 38°,3.

16. T. m. 37°,9. Le malade se trouve si bien qu'il demande à se lever, ce qu'on lui refuse. La T. se maintient à 38° jusqu'au soir avec 6 gr. d'antipyrine.

17. T. m. 37°,8. On suspend l'antipyrine. A 3 h., 37°,3. Mais à ce moment se produisent quelques douleurs dans l'épaule gauche, et la temp. remonte à 38°,9 vers 6 h. du soir.

18. T. m. 37°,8. Douleurs dans l'épaule gauche. Antipyrine 6 gr. La temp. tombe à 36° à 11 h., à 1 h. 36°,3; à 4 h. 37°,8.

Notre malade, fort indocile, sort continuellement de son lit pour se mettre, en chemise, sur une chaise placée auprès d'un orifice de ventilation ; à 6 h., il a 38°,8 et à 9 h. 41°,8. On lui donne du sulfate de quinine, 1 gr. qu'il prend le lendemain de grand matin.

19. A pris ce matin la quinine. T m. 37°,9; nouvelle dose de quinine à midi et heures suivantes en tout 1 gr. Le soir 40°,4. Continue à faire des imprudences.

20. T. m. 38°,2, Quinine. Le soir 39°,7.

L'antipyrine n'a plus été reprise chez ce malade du n° 27 de la salle Saint-Charles, service de M. Combal. Il n'a commencé à aller mieux que le 26 mars. Chez lui, aussi, ce médicament a diminué rapidement le processus inflammatoire, bien qu'il ne soit pas parvenu à abaisser la température autant que dans les autres affections fébriles, remarque qu'a faite aussi Snyers, dans ses observations sur le traitement du rhumatisme par l'antipyrine.

L'antipyrine a été donnée dans presque toutes les affections fébriles.

Dans la pneumonie franche et dans la pneumonie à forme infectieuse, elle a donné de bons résultats entre les mains de Huchard, Cadet de Gassicourt, Lelu ; et Cahn prétend que dans la première forme elle agit aussi contre le processus pulmonaire.

Dans la pleurésie, la fièvre tombe rapidement, ainsi que dans les autres maladies inflammatoires, comme les péricardites, les érysipèles et l'angine inflammatoire.

Dans les fièvres éruptives, scarlatine, rougeole, Cadet de Gassicourt lui trouve le même avantage, avec l'inconvénient de troubler les données diagnostiques et pronostiques. Succès aussi dans la diphtérie.

Dans les salles de l'hôpital Saint-Éloi, nous avons vu

maintes fois l'antipyrine abaisser la température des fièvres traumatiques.

Voici l'observation d'un cas d'érysipèle traumatique traité successivement par l'antipyrine et la quinine. Pendant deux jours, de la pyohémie étant survenue, il y eut des oscillations de la température prodigieuses donnant un abaissement presque aussi grand qu'avec l'emploi de l'antipyrine, et accompagné de sueurs profuses considérables et de frissons

Observation XIV. — La nommée Z., rentière, à la suite de l'ablation d'une tumeur de la cuisse, a un érysipèle qui occupe toute la cuisse gauche et le pli de l'aine. (Voir pl. III, observ. XIV.)

23 mars. T. m. 39°,4 et s. 39°,6.

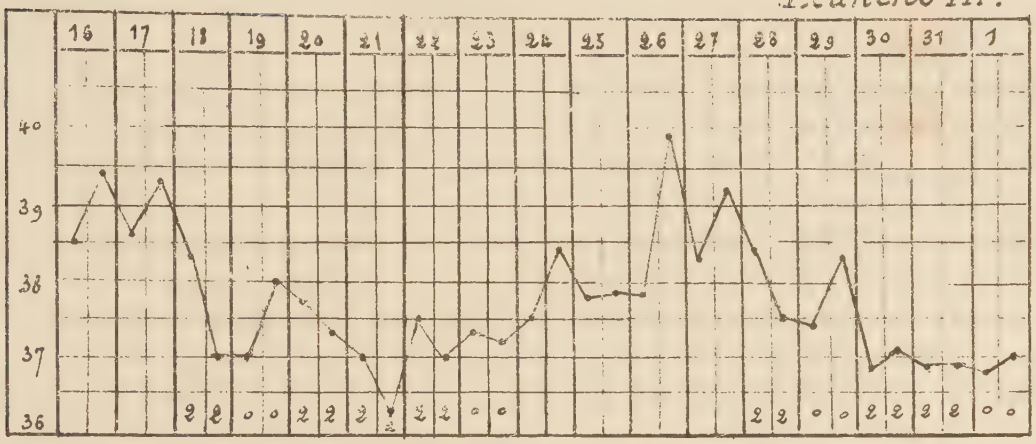
24. T. m. 39°,4 et s. 40°. Vomit depuis quatre ou cinq jours.

25 mars. T. m. 38°,5; à 11 h., 40°,3. Antipyrine 4 gr. en quatre fois à midi, 2 h., 4 h. et 6 h.; sueurs profuses une demi-heure après l'absorption de la première dose. Se sent la tête moins lourde et sa soif a diminué. La temp. descend à 2 h. 39°,9; à 4 h. 39°,4; à 6 h. 38°,6 et à 9 h. 37°,6. La sueur oblige la malade à changer de linge. Dort de 9 h. et demie à 1 h. du matin. Après quoi se réveille, et vomit ce qu'on lui donne à ce moment. Est assez agitée le reste de la nuit.

26. T. m. 40°. Est calme. 5 gr. d'antip. de la même façon. Même facilité d'absorption. Sueurs un peu moindres. Est calme toute la journée. Le soir 37°,5. Pas eu de phénomènes physiologiques.

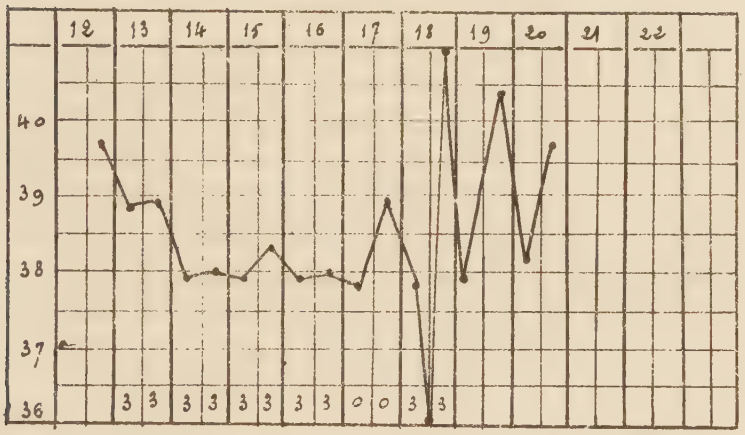
27. T. m. 40°,2. 1 gr. de quinine en cinq cachets. La malade présente les phénomènes que lui causent toujours la quinine, nous dit-elle, tête lourde, bourdonnements

Obs. XII. Rhumatisme art. Planche III.

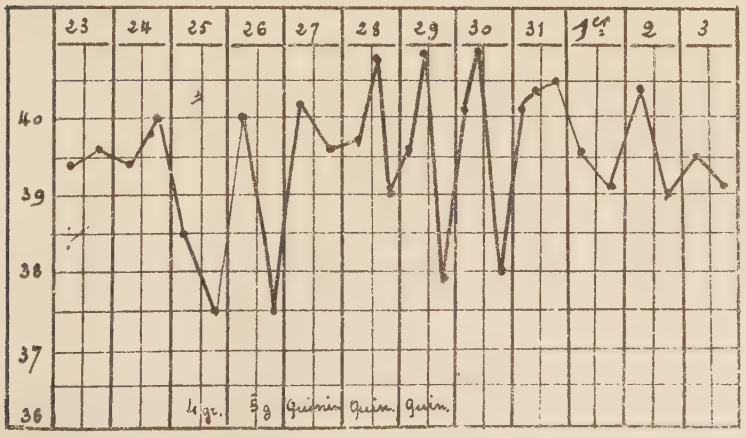


Rem. Les chiffres indiquent les doses d'Antipyrine.

Obs. XIII. Rhum. articulaire.



Obs. XIV. Erysipèle.



d'oreilles, surdité. Le soir, vers 6 h., elle sue abondamment de la face. T. 39°,4. La nuit est bonne.

28. T. m 39°,2. Deux verres d'eau de Pullna et 1 gr. de quinine en cinq cachets à partir de midi. A 9 h. violents frissons, le thermomètre monte à 47°,7 vers 11 h. A 3 h., sueur abondante générale. A 4 h. 40°,1 et à 7 h. du soir 39°. La surdité a augmenté. Nuit assez bonne.

29. T. m. 39°,6. Il y a eu des frissons dans la matinée. L'érysipèle est au même point. Après 9 h., les frissons augmentent et le thermomètre monte à 40°,9; à 11 h. 1 gr. de quinine en cinq cachets. A 2 h. commencent des sueurs profuses très abondantes, et la température descend à 37°,9 vers 7 h.

30. Pendant la nuit de temps en temps quelques frissons. T. m. 40°,1; à 11 h. 40°,9. On ne donne plus rien qu'une potion de Toddt. La température descend le soir à 38°, après de grandes sueurs profuses.

31. T. m. 40°,1. 1 gr. de musc. Le soir 40°,5.

1er avril. T. m. 39°,6. La température oscille ce jour-là et les jours suivants entre 39° et 40°,6.

Rapprochons de cette observation, prise dans le service de M. le professeur Dubrueil, un autre cas d'érysipèle pris parmi ceux qui ont été traités par l'antipyrine, pendant l'épidémie qui a sévi en mars-avril à l'hôpital Saint-Éloi.

Observation XV. — Le nommé Y..., infirmier du service de chirurgie où sévit une épidémie d'érysipèle, contracte cette affection le 6 avril. Rougeur de la face, qui est très tuméfiée. Cet homme est taillé en hercule.

7. T. soir 40°,8.

8. T. m. 39°,3. Deux vésicatoires à la face interne des cuisses et 4 gr. d'antipyrine en quatre fois à 10 h., midi, 2 h.

et 4 h. A 1 h. la température est de 38°.7, mais nous ne pouvons, par suite de circonstances imprévues, prendre la température avant 9 h. du soir. L'ascension secondaire s'est déjà produite et nous trouvons 39°,9.

9. T. m. 39°,1. Antipyrine 4 gr. La face est très tuméfiée, à 1 h. 39°,2 et le soir 40°. Le malade déclare que ce remède le soulage beaucoup.

10. T. m. 39°.2. Antipyrine 4 gr., le soir 40°.

Chez cet homme du service de M. Combal, salle Saint-Lazare, N° 9, très robuste, 4 gr. d'antip. n'ont pas eu une grande influence sur la température. Cependant il a toujours déclaré que ce remède le soulageait. Sueur nulle.

Dans les affections traumatiques, Sécrétan a cru remarquer que l'antipyrine avait moins de prise sur la fièvre de suppuration. Cependant Huchard l'a vue très bien réussir dans un cas de phlegmon suppuré, et Jahn, dans une pelvi-péritonite puerpérale, a fait descendre la température de 40°,9 à 38°,5 en deux heures. Le délire et l'hébétude de la malade se dissipèrent, et seul le météorisme, qui était considérable, ne fut pas influencé.

Une malade de Campardon opérée pour une ostéite du bassin, prit de l'antipyrine pour calmer sa fièvre ; mais elle en ressentit, dit Campardon (Gaz. hebd. N° 6), une impression si pénible d'absence et d'affaiblissement, qu'elle refusa d'en continuer l'emploi. C'est là un fait isolé, en opposition avec celui de Van Hoffer, qui n'a eu qu'à se louer de l'emploi de l'antipyrine prolongé pendant deux mois dans une pyoémie.

N'oublions pas le succès de Huchard par l'emploi de 1 gr. d'antipyrine pendant un mois, contre un goître exophthalmique, ni l'action hémostatique de ce médicament donné en suppositoire pour arrêter le flux hémorrhoïdaire.

Après cette énumération, il semble étrange que l'antipyrine ne puisse rien contre la fièvre intermittente et pourtant

rien de plus vrai. Mazius est parvenu, dans la fièvre intermittente, à faire descendre la température jusqu'à 33°, sans pouvoir prévenir le retour des accès, et Falkenheim n'a jamais pu entamer l'élément intermittent, même à la dose de 25 gr., sauf dans un cas où cet élément était si peu marqué, qu'il hésite à l'inscrire à l'actif de l'antipyrine.

Ceci établit bien la différence qui existe entre la quinine et l'antipyrine. La quinine n'agit pas banalement comme antithermique. Il y a chez elle quelque chose de plus, sinon absolument autre. Ainsi elle guérit facilement les névralgies, bien qu'apyrétiques, de forme intermittente, et ne peut souvent rien, absolument rien là où l'antipyrine amène la chute de la température. Nos observations en font foi, que l'administration de la quinine ait précédé ou suivi celle de l'antipyrine.

L'antipyrine, elle, à part l'influence qu'elle a dans certains cas sur les mouvements fluxionnaires, ne paraît atteindre que l'élément chaleur, et l'hyperthermie réapparaît quand on cesse son usage, sans qu'il se produise, dans la marche de la maladie, d'autre changement que l'amélioration de l'état général. Elle ne donne pas prise au reproche que certains seraient tentés de lui faire, de supprimer la fièvre qui est nécessaire dans certaines affections éruptives où il serait imprudent de vouloir la supprimer.

Aussi ne considérons-nous pas l'antipyrine comme un spécifique, ne l'ayant jamais vu enrayer le cours d'une maladie. Nous pensons tout simplement qu'elle diminue une cause puissante de débilité et qu'elle place le malade dans de meilleures conditions de résistance à son mal. Nous regardons son emploi comme un heureux complément de la méthode qui consiste à alimenter les malades dans les fièvres, ce qui rend la convalescence moins longue et moins dangereuse, et comme infiniment supérieur aux bains froids, qui,

dans la pratique, outre qu'ils sont plus coûteux, surtout quand ils doivent être répétés, nécessitent, quand encore ils sont possibles, des précautions inouïes, difficiles à faire observer.

La quinine, l'arsenic, la digitale et le salicylate de soude sont des armes offensives ; l'antipyrine est au contraire une arme défensive, qui permet à l'assiégé de gagner du temps, et d'attendre, sans trop souffrir, que l'ennemi lève le siège. Aussi la croyons-nous plus utile dans les affections aiguës, ne voyant en elle dans les maladies chroniques, comme la tuberculose, qu'un palliatif qui permet au praticien de faire droit aux instances de ses malades, lorsqu'ils le supplient de faire cesser, ne fut-ce que pendant quelques jours, une fièvre qui les mine sans trè ve ni merci.

Modes d'administration et doses.

L'antipyrine devra être donnée de préférence par la bouche, soit en solution, soit en cachets. Dans le cas où cette méthode ne pourrait être employée, nous conseillons la voie rectale, qui a cependant l'inconvénient de nécessiter une dose double du médicament. Quant à la méthode sous-cutanée, peu de praticiens seront tentés de s'en servir, car si pour Rank elle a l'avantage de procurer une absorption plus rapide et plus intense, en revanche, Erlb et Huchard l'ont vue occasionner des douleurs vives et durables. Nous même l'avons vue amener de la congestion, et quelquefois des abcès, chez les animaux. Et puis cette rapidité et cette intensité d'action doivent suffire à contre-indiquer cette méthode chez les enfants et les individus prostrés.

Nous avons déjà parlé plus haut des doses prescrites par

les auteurs, 5 à 6 gr. en 3 prises à 1 heure d'intervalle par Filehn, 9 gr. en 3 prises ou 6 gr. en 2 prises par Buchs. Falkenheim a donné plusieurs fois jusqu'à 25 gr. en 24 h. sans accidents. Il s'agissait de fièvre intermittente, et Mazius, avec la même dose, a abaissé la température à 35°.

Viennent ensuite des doses de 8 et 10 gr. prescrites assez couramment par les médecins allemands ou belges, et qui aboutissent à des températures subnormales inutiles, sinon dangereuses. Ainsi Snyers a vu, dans la fièvre typhoïde, le thermomètre descendre neuf fois au-dessous de 36°, dix fois au-dessous de 35°, quatre fois au-dessous de 34° et une fois à 33°.

Puis, la posologie de ce médicament se modifie en France, en Belgique et même en Allemagne. On se contente de 4, 5 et 6 gr. au plus dans la fièvre typhoïde, 2, 3 gr. et au-dessous dans la tuberculose. Et même, dans cette dernière maladie, Huchard trouve suffisantes des doses de 1 gr. à 1 gr. 50 dans les 24 h. et seulement tous les deux jours. Le poids des prises et les heures de leur administration ont été aussi modifiées. Plus de doses massives, données presque coup sur coup. Mais 2 gr. à la fois pour donner l'élan, et 1 gr. toutes les 2 ou 3 h. pour prolonger l'abaissement de la température.

Dans les observations que nous présentons, et qui ont été prises par nous dans les services de MM les professeurs Combal et Dubrueil et de M. le principal Kiener, aussi bien que dans celles qu'a bien voulu nous communiquer M. le professeur Grasset, l'antipyrine a été donnée à la dose de 4 gr. et plus rarement à celle de 6 gr. En donnant 1 gr. chaque deux heures, l'action antithermique est moindre, mais de plus longue durée, et l'on a, en outre, l'avantage inappréciable de diminuer les sueurs profuses qui ennuient tant les malades.

Dans quoi donnera-t-on l'antipyrine? On a recommandé le vin, la menthe, le sirop d'écorce d'oranges amères et même le vin de Tokay. Ce sont là des détails qu'il faut laisser à la sagacité du médecin, lequel connaît les goûts de ses malades. Nous croyons préférable de prescrire en paquets que le malade prendra aux heures désignées, et dans le liquide qui lui sera le moins désagréable. Ces heures seront désignées diversement, selon le moment avec lequel on voudra faire coïncider la chute maximum de la température.

Comme contre-indications, nous ne voyons que les états d'adynamie trop prononcés et les affections des reins qui, altérant le parenchyme rénal, peuvent empêcher l'élimination du médicament.

Tillman a dit que l'usage de l'antipyrine pouvait être prolongé pendant longtemps sans inconvénients. Van Hoffer l'a donnée pendant deux mois à une même malade et Bernheim, de Nancy, pendant 46 jours.

Pour l'usage externe, il est difficile de fixer des doses. Contre le flux hémorroïdal exagéré, Huchard recommande l'emploi de 3 à 4 gr. sous forme de suppositoire. Pour les usages hémostatiques, des solutions au vingtième ou au quarantième seront employées utilement.

Pour nous résumer, nous dirons que jamais les doses indiquées par nous n'ont causé d'accidents. Par prudence, on évitera de chercher à abaisser la température à l'aide de doses massives. Mieux vaut, selon la sage expression de notre Maître M. le professeur Combal, poser doucement la question à l'organisme pour agir suivant la réponse qu'il donnera, en nous souvenant qu'en thérapeutique, nous devons chercher non des antithermiques, mais seulement des antihyperthermiques.

L'ANTIPYRINE CHEZ LES ENFANTS

L'antipyrine jouit chez les enfants des mêmes propriétés que celles que l'on a constatées chez l'adulte. Nous avons dit plus haut, qu'Argoutinski l'aurait vue empêcher la légère augmentation vespérale de chaleur que présentent les enfants à l'état physiologique.

Reste chez eux la question de tolérance et de doses. Les enfants, presque toujours si difficiles, supportent généralement très bien l'antipyrine, pourvu que sa saveur soit légèrement masquée. S'ils refusaient de la prendre, comme on les voit le faire pour des substances même insipides, une dose double, en lavement, arrivera au même résultat.

Quelle quantité doit-on prescrire? A ce sujet, les avis sont bien partagés. Filehn indiquait comme dose la moitié ou les deux tiers de ce qu'on donne aux adultes. Penzoldt et Sartorius, qui ont étudié spécialement la question, conseillent trois fois autant de décigrammes que l'enfant compte d'années, le tout donné en trois fois à une heure d'intervalle.

Huchard après avoir adopté tout d'abord cette règle, l'a modifiée en même temps qu'il modifiait la posologie chez l'adulte. Il a donné à peu près 20 centigr. par année et s'est enfin arrêté à la dose de 25 à 30 centigr. jusqu'à 4 ans, et 50 centigr. jusqu'à 7 ans. De son côté, Cadet de Gassicourt, bien qu'il ait pu, à l'aide de 50 centigr. par jour seulement chez un enfant de 10 ans, faire évoluer sans fièvre une rougeole qui marquait à son début 40°,1, croit peu à l'action des doses faibles, après avoir donné 25 centigr. à un enfant atteint de fièvre typhoïde, sans voir la température se modifier en quoi que ce fût.

Dans l'observation III que nous avons donnée plus haut, M. le professeur Grasset a pu donner, sans accidents, et pendant plusieurs jours, 4 gr. d'antipyrine à un enfant de 11 ans, par paquets de 1 gr., ce qui prouve que l'on ne saurait donner de règles précises pour les enfants. On n'a qu'à prescrire par petites doses, renouvelables toutes les 2 ou 3 heures, et proportionnelles à l'âge du malade, sans qu'il puisse y avoir une posologie particulière de l'antipyrine chez les enfants, comme on a dû le faire pour le laudanum et certains autres médicaments.

CONCLUSIONS.

L'antipyrine est un antithermique qui agit d'une façon sûre et rapide, sur la température fébrile presque exclusivement.

Bien que n'étant pas absolument inoffensive, elle l'est cependant plus que les autres antipyrétiques, comme la quinine, l'arsenic, le salicylate de soude, la digitale, etc.

Le seul inconvénient notable qu'elle présente, est de provoquer des sueurs quelquefois considérables, variables suivant les individus et le mode d'administration.

Elle agit, d'une façon utile, chez les adultes à la dose de 2 à 4 gr. dans la tuberculose, et de 4 à 6 gr. dans les autres affections fébriles. Chez les enfants, 50 centigr. à 3 gr. suffisent, suivant l'âge du malade.

L'action hémostatique de l'antipyrine paraît certaine, bien qu'assez peu étudiée. Quant à l'action antiputride, jusqu'à plus ample informé, nous la croyons douteuse.

FIN.

Vu bon à imprimer :
Le Doyen,
J. BENOIT.

Vu :
Le Président censeur,
J. GRASSET.

Permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie
Correspondant de l'Institut,
G. CHANCEL.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Dr Filehn — L'antipyrine, un nouvel antipyrétique zeitschrift, f. klin. med., p. 645, 1884.

Ernst. — L'antipyrine et son exanthème. Centralblatt, für klin. med., N° 33, 1884.

Fr. Müller. — *Ibid.*, N° 37, 1884.

Guttman. — *Ibid.*, N° 37, 1884. Alexander, *Id.*

Busch. — Berliner, klin. Woch., p. 305, 1884.

Falkenheim. — *Ibid.*, p. 369, N° 24, 1884.

Penzoldt et Sartorius. — *Ibid.*, N° 30, p. 461, 1884.

Carl von Noorden. — *Ibid.* N° 32, p. 503, 1884.

Cahn. — *Ibid.*, N° 36, p. 570, 1884.

F. May. — Deutsch. med. Woch., N° 24, p. 369, 1884.

Rank. — *Ibid.*, N° 24, p. 373, 1884.

Geier. — *Ibid.*, N° 45, p. 728, 1884.

Alexander. — Breslauer Aerzsliche Zeitsch., N° 11, 1884.

E. Bielschowski. — *Ibid.*, N° 16, 1884.

Sasslesky. — Wratsch, N° 25, 1884.

Marigliano. — Italia medica, 5 juin 1884.

Denux. — Thèse de Paris, N° 21, 1884.

Lewin. — Berlin. klin. Woch., N° 47, p. 755. 1884.

Pribram. — Prager med. Woch., 1884.

Huchard. — Union médicale, N^{os} 169 et 172, 1884.

E. Rapin. — Rev. méd. de la Suisse Romande, N° 7, 1884.

Jahn. — L'antip. dans la fièvre puerpérale. Deutsche medicinal zeitung, N° 78, p. 299, 1884.

Rohmer. — Gaz. méd. de Strasbourg, 1884.

L. von Hoffer. — Wiener med. Woch., N° 47, 1884.

Argoutinski. — L'antip. dans la pneum. croupale des enfants, Wratsch, N° 41, 1884.

Ampugnani. — Rivista clin. et therapeutica, 1884.

Neufeld. — Gazeta Jekarska, N° 40, 1884.

Spanocchi. — Gaz. degli ospitali, juin 1884.

R. Demme. — Fortschrift. med., 15 oct. 1884.

Ricklin. — Gaz. médicale, N^{os} 26 et 46, 1884.

Henocque. — Gaz. hebd. de méd. et ch., N° 50, 1884.
Société de thérap. — Séance du 10 décembre 1884.
Secretan. — Gaz. méd. de la Suisse Normande, 15 nov. 1884.
Snyers. — Annales de la soc. de méd. de Liège, décembre 1884.
F. Wurtz. — Bulletin général de thérapeutique, N° 12, 1884.
Huchard. — Société de thérap., 24 décembre 1884.
Dujardin-Beaumetz. — *Ibid.*
Cadet de Gassicourt. — *Ibid.*
Demuth. — Artzliche intelligenzblatt, 9 déc. 1884.
Bienner. — Breslau Aerzt. Leitsch, N° 11, 1884.
A. C. Girard. — The med. News, 6 déc. 1884.
Meissen — Deutsch med. Wochenschrift, N° 51, 1884.
Vanoni. — Thérapeutique contemporaine, N° 1, 1885.
Grasset. — Semaine médicale, N° 1, 1885.
Snyers. — Annales de Liège, janvier 1885.
Yvon. — Progrès médical, 17 janvier 1885.
Ludwig Knorr. — Thèse d'Erlangen, février. 1885.
Dr Bardet. — Bulletin de thérap., 15 février 1885.
Société de thérapeutique. — Bulletin du 15 février 1885.
Gazette hebd. de méd. et chir. — 20 février 1885.
Arduin. — Thèse de Paris, N° 50, 1885.
Blore. — The Lancet, 28 février 1885. Mort après l'usage de l'antipyrine.
Biach — Sur les nouveaux antipyrétiques, 1885.
Césari. — Giornale int. delle sc. med., Naples, N° 2, 1885.
Gœtze. — Deutsche med. Wochenschrift, N° 10, 1885.
Gabriel Pavay. — Pressburg med. chir., Presse, N° 3, 1885.
Bernheim. — Gazette des hôpitaux, N° 26, 1885.
Loye et Brouardel. — Journ. des soc. scientifiques, N° 7, 1885.
Sanders. — Week. v. h. heda tyds. V. gen., Amsterdam, 21 février 1885.
Jungfleisch. — Journal de pharm. et de chim,, 1885.
Deniau. — Bulletin gén. de thérap., 15 mars 1885.
Vigier. — Gaz. hebd. de méd. et chir., N° 12, 1885.

SERMENT.

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !